



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO FACULTAD  
DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN  
HOSPITAL INFANTIL PRIVADO STARMÉDICA**

---

---

**“REVISIÓN SISTEMÁTICA: ABORDAJE DIAGNÓSTICO Y  
TERAPÉUTICO DE PACIENTES CON PSEUDO-  
OBSTRUCCIÓN INTESTINAL SECUNDARIO A UNA MIOPATÍA  
POR UNA MUTACIÓN EN EL GEN ACTG2”**

**T E S I S**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN:**

**PEDIATRÍA**

**P R E S E N T A:**

**DRA. VALERIA GÓMEZ GALVÁN**

**DIRECTOR DE TESIS:**

**DRA. KARLA ALEJANDRA SANTOS JASSO**

**ASESOR METODOLÓGICO:**

**DR. FERNANDO RAMÍREZ MENDOZA**

**Ciudad de México, julio de 2021**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## COLABORADORES

### INVESTIGADOR RESPONSABLE

DRA. KARLA ALEJANDRA SANTOS JASSO

FIRMA: \_\_\_\_\_

### INVESTIGADORES ASESORES

DR. FERNANDO RAMÍREZ MENDOZA

FIRMA: \_\_\_\_\_

### INVESTIGADOR PRINCIPAL

DRA. VALERIA GÓMEZ GALVÁN

FIRMA: \_\_\_\_\_

## **AUTORIZACIONES**

---

**DR. ARMANDO ANAYA CORONA**  
DIRECTOR MÉDICO  
STAR MÉDICA HOSPITAL INFANTIL PRIVADO

---

**DR. MANUEL ENRIQUE SORIANO AGUILAR**  
JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN  
STAR MÉDICA HOSPITAL INFANTIL PRIVADO

---

**DRA. KARLA ALEJANDRA SANTOS JASSO**  
TUTOR DE TESIS  
STAR MÉDICA HOSPITAL INFANTIL PRIVADO

## AGRADECIMIENTOS

A mi mamá, que aunque ya no está presente, siempre ha sido el motor que impulsa mis metas y sueños. A mis abuelitos, Rosa y Gerardo, porque sin ustedes no existiría esto, gracias por aguantar mis noches de desvelos, por su amor, cuidado y comprensión. A mis hermanas, Yess y Gera, por apoyarme en cada decisión tomada, son las mejores. A mi familia, por siempre creer en mi, les dedico este logro como una meta más de esta experiencia llamada vida.

A mi novio, Carlos, gracias amor por vivir conmigo esta gran experiencia, por ser mi compañero de aventuras, por apoyarme o hacerme ver otro punto de vista, por estar en mis momentos más difíciles y no dejarme caer, por confiar en mi más de lo que yo lo hacía.

A mis compañeros de viaje, gracias por las risas, el aprendizaje, las noches de guardias, las lágrimas, los regañones, el apoyo y la diferente forma de amor de cada uno, que placer coincidir, vivir esto con ustedes ha hecho que todo valga la pena.

A mi tutora, Karla Alejandra Santos Jasso, gracias porque inconscientemente usted ha sido mi inspiración desde el día uno de mi residencia. Gracias por su paciencia y por tomarse el tiempo de apoyarme con este trabajo.

A mis docentes, gracias por la paciencia y dedicación, por compartir sus conocimientos, por ser una fuente de aprendizaje, y lo más gratificante: por confiar en mi en el cuidado de sus pacientes.

A los niños, gracias a todos, a los que ví solo unas horas en urgencias, a los que ví tres días por un procedimiento quirúrgico o un proceso infeccioso y a mis niños de onco, los que siguen y los que ya no están, se ganaron mi corazón, gracias por que siempre fueron la motivación para hacerlo mejor, me enseñaron que a pesar de todo nunca está de más regalar una sonrisa.

Gracias vida porque el camino que me has hecho recorrer no ha sido fácil, pero has puesto en mi camino personas que lo han hecho mucho más sencillo.

# ÍNDICE

<b>ABREVIATURAS.....</b>	<b>7</b>
<b>RESUMEN ESTRUCTURADO .....</b>	<b>8</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>8</b>
<b>INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>10</b>
<b>MARCO TEÓRICO .....</b>	<b>10</b>
<i>Generalidades de Pseudo-Obstrucción Intestinal (POIC).....</i>	<i>10</i>
<i>Etiología POIC .....</i>	<i>11</i>
<i>Abordaje Diagnóstico.....</i>	<i>14</i>
<i>Radiología .....</i>	<i>14</i>
<i>Endoscopia.....</i>	<i>15</i>
<i>Laboratorios.....</i>	<i>15</i>
<i>Manometría.....</i>	<i>16</i>
<i>Histopatología.....</i>	<i>16</i>
<i>Tratamiento .....</i>	<i>17</i>
<i>Nutricional.....</i>	<i>17</i>
<i>Farmacológico.....</i>	<i>18</i>
<i>Farmacológico.....</i>	<i>21</i>
<b>CASO CLÍNICO .....</b>	<b>22</b>
<b>ABORDAJE DIAGNÓSTICO.....</b>	<b>31</b>
<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....</b>	<b>33</b>
<b>PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....</b>	<b>34</b>
<b>JUSTIFICACIÓN.....</b>	<b>34</b>
<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>34</b>
<i>Objetivo General .....</i>	<i>34</i>
<i>Objetivos Específicos.....</i>	<i>34</i>
<b>DISEÑO DEL ESTUDIO .....</b>	<b>35</b>
<b>MATERIAL Y MÉTODOS .....</b>	<b>36</b>
<i>Material .....</i>	<i>36</i>
<i>Métodos.....</i>	<i>36</i>
<i>Algoritmos de Búsqueda.....</i>	<i>36</i>

CONSIDERACIONES ÉTICAS .....	37
FACTIBILIDAD .....	38
PRESUPUESTO .....	38
LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	38
RESULTADOS .....	38
DISCUSIÓN.....	40
CONCLUSIÓN .....	42
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	42

## **ABREVIATURAS**

Pseudo-obstrucción intestinal (POI)

Pseudo-obstrucción intestinal crónica (POIC)

Tracto gastrointestinal (TGI)

Encefalomiopatía neurogastrointestinal mitocondrial (MNGIE)

Nutrición parenteral (NP)

Tomografía computarizada (TC)

Resonancia magnética (RM)

Sonda nasogástrica (SNG)

Sonda nasoyeyunal (SNY)

Postoperado (PO)

Nutrición enteral (NE)

Enfermedad hepática asociada a la nutrición parenteral (EHANP)

Dispositivos de acceso venoso central (DAVC)

Perímetro abdominal (PA)

Área muscular braquial (AMB)

Perímetro braquial (PB)

Pliegue cutáneo de tríceps (PCT)

## RESUMEN ESTRUCTURADO

**Introducción:** La pseudoobstrucción intestinal incluye a un grupo heterogéneo de trastornos con una presentación fenotípica similar. El diagnóstico debe incluir estudios de imagen, manometría, en algunos casos la toma de biopsias para estudio histopatológico y estudios genéticos. Se necesita un enfoque multidisciplinario para el tratamiento de estos pacientes.

**Objetivo:** Reporte de un caso clínico sobre pseudoobstrucción intestinal crónica secundario a una miopatía por una mutación en el gen ACTG2.

**Metodología:** Revisión sistemática de la literatura y reporte de caso. Utilizando el vocabulario MeSH "intestinal Pseudo-Obstruction" y "Child" se obtuvieron 390 resultados, al incluir la mutación del gen con el término MeSH "ACTG2" se obtuvieron 14 resultados. Se incluyeron 7 artículos relevantes para el estudio.

**Conclusiones:** Los objetivos del tratamiento son 1) apoyo nutricional de ser posible enteral y en caso de necesitarse parenteral, 2) el manejo adecuado de líquidos y electrolitos, 3) antibióticos profilácticos y terapéuticos para tratar las infecciones y el sobrecrecimiento bacteriano intestinal, 4) el control de los síntomas con medicamentos procinéticos; con lo cual se trata de evitar posibles complicaciones. El conocer la etiología de la pseudoobstrucción y más aún, identificar una nueva variante de la mutación del gen ACTG2 es relevante para conocer un poco más del espectro fenotípico asociado a dicha patología y con esto mejorar el diagnóstico y nuestra comprensión del pronóstico de la enfermedad.

## ABSTRACT

**Introduction:** Intestinal pseudo-obstruction includes a heterogeneous group of disorders with similar phenotypic presentation. Diagnosis should include imaging studies, manometry, in some cases biopsies for histopathological study and genetic studies. A multidisciplinary approach is needed for the treatment of these patients.

**Objective:** To report a clinical case of chronic intestinal pseudo-obstruction secondary to myopathy due to a mutation in the ACTG2 gene.

**Methodology:** Systematic review and case report. Using the MeSH vocabulary "intestinal Pseudo-Obstruction" and "Child", 390 results were obtained, when we

include the gene mutation with the MeSH term "ACTG2", 14 results were obtained. Only 7 articles were relevant and included to the study.

**Conclusions:** The objectives of treatment are 1) nutritional support, if possible enteral and if needed parenteral, 2) adequate management of fluids and electrolytes, 3) prophylactic and therapeutic antibiotics to treat infections and intestinal bacterial overgrowth, 4) symptom control with prokinetic drugs; with which we try to avoid possible complications. Knowing the etiology of pseudo-obstruction and even more, identifying a new variant of the ACTG2 gene mutation is relevant to know a little more of the phenotypic spectrum associated with this pathology and with this improve the diagnosis and our understanding of the prognosis of the disease.

## **INTRODUCCIÓN**

La pseudoobstrucción intestinal se refiere a un grupo heterogéneo de trastornos con una presentación fenotípica similar, lo que a veces puede contribuir a retrasar la detección de la enfermedad y el diagnóstico correcto. Esta patología es caracterizada por síntomas intestinales obstructivos en ausencia de una obstrucción anatómica verdadera (El-Chammas & Sood, 2018), incluida la documentación radiográfica de intestinos dilatados y niveles hidroaéreos en ausencia de una lesión fija que esté ocluyendo la luz del intestino (Nurko, 2017). Si los síntomas obstructivos están presentes por más de 6 meses, se categoriza como pseudoobstrucción intestinal crónica. El diagnóstico debe incluir estudios de imagen, manometría, en algunos casos la toma de biopsias para estudio histopatológico y estudios genéticos. Se necesita un enfoque multidisciplinario para el tratamiento de estos pacientes.

Reportamos un caso clínico de un paciente con pseudoobstrucción intestinal secundario a una miopatía por mutación en el gen ACTG2, diagnóstico realizado mediante secuenciación del exoma completo, el cual fue tratado con múltiples procinéticos, descompresión gástrica e intestinal, y ha permitido la alimentación enteral domiciliaria.

## **MARCO TEÓRICO**

### **Generalidades de Pseudo-Obstrucción Intestinal (POIC)**

La POIC es un trastorno poco común caracterizado por alteración de la motilidad propulsora dentro del tracto gastrointestinal. Es la forma más peligrosa de dismotilidad gastrointestinal, tiene un curso progresivo, se asocia a una afectación gastrointestinal generalizada y su principal complicación es la desnutrición (Downes et al., 2018).

En la mayoría de los casos pediátricos, los síntomas pueden estar presentes desde el nacimiento o iniciar en la primera infancia (Heneyke et al., 1999). Los síntomas más comunes son distensión abdominal (98%), vómitos (91%), estreñimiento (77%),

retraso en el desarrollo (62%), dolor abdominal (58%), sepsis (34%) y diarrea (31%) (Di Nardo, Karunaratne, et al., 2017; Faure et al., 1999; Stanghellini et al., 1987). Aunque el intestino delgado suele ser el más afectado, la POIC puede afectar cualquier segmento del tracto GI y los pacientes pueden presentar manifestaciones clínicas que pueden variar con la evolución natural de la enfermedad a lo largo del tiempo (Roberto De Giorgio et al., 2011).

Debido a la limitación de la ingesta oral y la malabsorción intestinal que acompaña al enlentecimiento del tránsito intestinal, la desnutrición es el principal aspecto clínico a considerarse en POIC, (Di Nardo, Di Lorenzo, et al., 2017), a menudo estos pacientes requieren nutrición parenteral de forma crónica (Cogliandro et al., 2011; Roberto De Giorgio et al., 2011).

La gastroparesia y la disfunción de la vejiga urinaria (con o sin megavejiga y megauréter) son comorbilidades que probablemente comparten mecanismos fisiopatológicos similares a los de la POIC (Roberto De Giorgio et al., 2011).

Este amplio espectro de la enfermedad puede dar lugar a retrasos en la actuación por parte del médico y puede contribuir al empeoramiento del estado nutricional, que los clínicos deben tratar de evitar (Pironi et al., 2018). Continua siendo una enfermedad rara, y existen diferentes fenotípicos lo que ha dificultado la determinación exacta de la incidencia y prevalencia de POIC. El realizar la revisión de la literatura, nos ha permitido conocer el espectro fenotípico asociado a dicho defecto.

### **Etiología POIC**

Encubre una amplia heterogeneidad de pacientes: idiopáticos, sin una causa aparente de dismotilidad subyacente, trastornos metabólicos-endocrinológicos, neurológicos y paraneoplásicos (Di Nardo, Karunaratne, et al., 2017).

La mayoría de los casos son idiopáticos, también denominada forma primaria, suele ser de naturaleza esporádica. Se han descrito también formas familiares, que pueden adoptar modos de herencia variables (autosómica dominante, autosómica recesiva y recesiva ligada al cromosoma X) (Bernardi et al., 2015). Sin embargo, se han descrito pocas causas definidas genéticamente. Se ha demostrado que mutaciones en RAD21 (Bonora et al., 2015), SGOL1 (Chetaille et al., 2014) causan formas autosómicas recesivas de POIC, TYMP y POLG (Van Goethem et al., 2003), causan MNGIE y deleciones múltiples de ADN mitocondrial. L1CAM (Bott et al., 2004) y FLNA (Gargiulo et al., 2007), albergan mutaciones que conducen a la POIC ligada al X; mutación en SOX10 (Lida et al., 2013) y ACTG2 (Lehtonen et al., 2012; Matera et al., 2016) causan formas autosómicas dominantes de POIC neuropática y miopática, respectivamente.

Se han encontrado variantes del gen ACTG2, que codifica la actina entérica gamma 2, una proteína crucial para la correcta contracción del músculo entérico, en pacientes con POIC afectados por una miopatía visceral congénita ó de aparición tardía ó, por el síndrome de hipoperistaltismo intestinal megavedija-microcolon (MMIHS) (Matera et al., 2016;). La mayoría de los casos diagnosticados molecularmente están causados por variantes monoalélicas en ACTG2 que dan lugar a alelos dominantes, ó con variantes bialélicas en genes adicionales del músculo liso que subyacen a algunos casos recesivos (Assia Batzir et al., 2020). Estos nuevos descubrimientos genéticos proporcionan más información molecular sobre la patología de la enfermedad, sin embargo, las variantes heterocigotas en ACTG2 siguen siendo el hallazgo más común en las pruebas moleculares (Ravenscroft et al., 2018).

El resto de casos se deben a causas secundarias ó adquiridas que engloban varias enfermedades (Tabla 1), y estas a la vez se pueden subdividir en tres categorías histológicas: neuropáticas (alteraciones de la inervación intestinal intrínseca y/o de las inervaciones autonómicas extrínsecas), miopatías (alteraciones de las células musculares lisas) y mesenquimopatías (alteraciones de las células intersticiales de Cajal), algunos pacientes pueden tener anomalías patológicas coexistentes (Bernardi et al., 2015; Di Nardo, Karunaratne, et al., 2017; Pironi et al., 2015).

**Tabla 1.** Causas secundarias de pseudoobstrucción intestinal crónica.

<p><b>Enfermedades vasculares del colágeno (Autoinmune generalizado)</b></p>	<p>Esclerosis sistémica primaria Lupus eritematoso sistémico Dermatomiositis/polimiositis Periarteritis nodosa Artritis reumatoide Trastornos mixtos del tejido conectivo Síndrome de Ehlers-Danlos</p>
<p><b>Trastornos endocrinos</b></p>	<p>Diabetes Mellitus Hipotiroidismo Hipoparatiroidismo Hiperparatiroidismo</p>
<p><b>Trastornos neurológicos</b></p>	<p>Enfermedad de Parkinson Enfermedad de Alzheimer Síndrome de Shy-Drager Enfermedad de Chagas Enfermedad de Hirschsprung Disautonomía (familiar o esporádica) Enfermedad de Von Recklinghausen</p>
<p><b>Medicamentos</b></p>	<p>Antidepresivos tricíclicos Agentes anticolinérgicos Bloqueadores ganglionares Agentes antiparkinsonianos Clonidina Fenotiazinas Quimioterapias</p>
<p><b>Trastornos oncológicos / hematológicos</b></p>	<p>Neoplasias del sistema nervioso central Microcitoma pulmonar Carcinoide broquial Leiomiomas Carcinoide Timoma Feocromocitoma Mieloma múltiple</p>
<p><b>Misceláneos</b></p>	<p>Enfermedad celíaca Trastornos infiltrativos (amiloidosis, linfoma) Abuso de alcohol Procesos postinfecciosos (virales, bacterianos, parasitarios) Radiación Insuficiencia vascular Metabólicos (hipopotasemia, hipomagnesemia) Postquirúrgicos Transplante de órganos</p>

	Trastornos mitocondriales (encefalopatía neurogastrointestinal mitocondrial (MNGIE); encefalopatía mitocondrial, acidosis láctica y accidente cerebrovascular (MELAS); enfermedad de Alper; mutación POLG-ADN polimerasa-gamma).
--	--

### **Abordaje Diagnóstico**

El diagnóstico de la POIC es principalmente clínico. Hasta el momento, no existe ninguna prueba diagnóstica o hallazgo patognomónico indicativo para esta patología. Se sugiere un enfoque diagnóstico por etapas (Tabla 2), destinado a descartar las causas mecánicas de la obstrucción intestinal, identificar enfermedades subyacentes y comprender las características fisiopatológicas.

### **Radiología**

En la radiografía abdominal se observan asas de intestino delgado dilatadas y niveles hidroareos (Connor & Di Lorenzo, 2006; Di Nardo, Karunaratne, et al., 2017), en pacientes sin datos en la radiografía considerar otras condiciones (por ejemplo, estreñimiento crónico, síndrome del intestino irritable y dispepsia funcional); La malrotación intestinal puede identificarse hasta en un tercio de los niños con POIC (Heneyke et al., 1999). Los estudios fluoroscópicos deben realizarse con soluciones de contraste hidrosoluble para evitar complicaciones relacionadas con las concreciones de bario y, al mismo tiempo, mejorar la hidratación y el tránsito del contenido intestinal (Di Nardo, Di Lorenzo, et al., 2017). Los hallazgos menos comunes, incluyen la diverticulosis del intestino delgado (en el 53% de los pacientes con MNGIE y en el 42% de la esclerodermia), y neumatosis intestinal (Roberto De Giorgio et al., 2011).

Actualmente, la TC de abdomen es más precisa que la radiología convencional para demostrar los niveles hidroareos, al mismo tiempo que descarta causas mecánicas y las adherencias de la pared intestinal (Di Nardo, Karunaratne, et al., 2017). La RM puede ser útil para detectar una sutil alteración contráctil del intestino, además de que es un método no invasivo y sin radiación (Ohkubo et al., 2013).

## **Endoscopia**

La endoscopia digestiva alta puede ser útil para excluir una oclusión mecánica del intestino delgado proximal y para toma de biopsias de rutina (Di Nardo, Karunaratne, et al., 2017; Gabbard & Lacy, 2013), la colonoscopia puede utilizarse para descartar obstrucción mecánica y descomprimir el intestino grueso (Attar et al., 2005).

## **Laboratorios**

Cuando el diagnóstico por imagen y la endoscopia no muestran causas de obstrucción mecánica intraluminal o extraluminal, deben excluirse causas secundarias de pseudoobstrucción. Deben realizarse pruebas de detección de diabetes mellitus, detección de virus neurotrópicos (p. ej., citomegalovirus o virus de Epstein-Barr), enfermedad celíaca, trastornos del tejido conectivo y del músculo esquelético (anticuerpos antinucleares, anti ADN de doble cadena y SCL-70, creatina fosfocinasa, aldolasa) y función tiroidea. Serología para la enfermedad de Chagas, catecolaminas urinarias para descartar feocromocitoma, porfirinas para descartar porfiria, y los autoanticuerpos neuronales entéricos (p. ej., los anticuerpos neuronales antinucleares [ANNA-1]) para el síndrome paraneoplásico (Di Nardo, Di Lorenzo, et al., 2017). Los pacientes que reciben NP deben ser monitorizados cuidadosamente, prestando especial atención a los líquidos, electrolitos y niveles circulantes de oligoelementos.

En los pacientes con síntomas y signos que sugieran un trastorno mitocondrial subyacente, deben realizarse actividades de lactato sérico y timidina fosforilasa (TYMP) (Di Nardo, Di Lorenzo, et al., 2017).; si la actividad de la TYMP está reducida/ausente y los nucleósidos están aumentados, deben analizarse las mutaciones de los genes TYMP (en la MNGIE) y ADN-gamma polimerasa (POLG) (en la neuropatía atáxica sensorial disartria y oftalmoparesis) (Amiot et al., 2009; Lara et al., 2007).

## **Manometría**

La manometría antroduodenal y colónica puede proporcionar información fisiopatológica relevante sobre los mecanismos subyacentes a la dismotilidad en los pacientes con POIC (patrones neuropáticos frente a miopáticos) (Cogliandro et al., 2011; Roberto De Giorgio et al., 2011), también puede predecir el éxito del soporte nutricional enteral (Di Lorenzo et al., 1995; Di Nardo, Di Lorenzo, et al., 2017; Gilbert & Ibdah, 2005). La presencia de contracciones postprandiales, prolongadas, de alta presión y no propagadas es un patrón sugestivo de una obstrucción mecánica ocurrida recientemente (Connor & Di Lorenzo, 2006; Stanghellini et al., 1987, 2007). Cuando existe una miopatía, se encuentran contracciones de baja amplitud pero normalmente organizadas; en la enfermedad avanzada hay ausencia de contracciones (Nurko, 2017). La manometría anorrectal está indicada cuando el cuadro clínico se caracteriza por un estreñimiento intratable y una marcada distensión colónica para excluir la enfermedad de Hirschsprung (Roberto De Giorgio et al., 2011).

## **Histopatología**

La toma de biopsias de espesor total del intestino deben considerarse en pacientes con dismotilidad grave de etiología desconocida que se someten a cirugía por cualquier motivo, especialmente en aquellos refractarios a la terapia, en pacientes con malos resultados posquirúrgicos o en pacientes con un catéter permanente para nutrición enteral o parenteral (Zenzeri et al., 2020). Su objetivo es proporcionar un correlato histopatológico que pueda asociar anomalías relacionadas con: las neuronas extrínsecas y/o intrínsecas que controlan las funciones intestinales, las redes de CCI y las células del músculo liso entérico (Di Nardo, Di Lorenzo, et al., 2017). Los cambios que afectan a estos sistemas celulares están estrechamente relacionados con la fisiopatología de la POIC y pueden tener implicaciones pronósticas, y a veces terapéuticas (R. De Giorgio et al., 2004).

## **Tratamiento**

El tratamiento tiene que ser multidisciplinario. Los principales objetivos en el manejo de la POIC son: (1) la mejora de la propulsión intestinal y (2) el mantenimiento de un estado nutricional adecuado (Pironi et al., 2018).

Como consecuencia de la dismotilidad crónica, una ingesta oral inadecuada, el aumento de las pérdidas (vómitos y diarrea) y malabsorción, puede desarrollarse una malnutrición, por lo que debe evaluarse sistemáticamente el estado nutricional (Joly et al., 2011).

Los recientes avances en el tratamiento nutricional, farmacológico y quirúrgico han ayudado a mejorar el manejo de los pacientes con POIC (Connor & Di Lorenzo, 2006; Roberto De Giorgio et al., 2011).

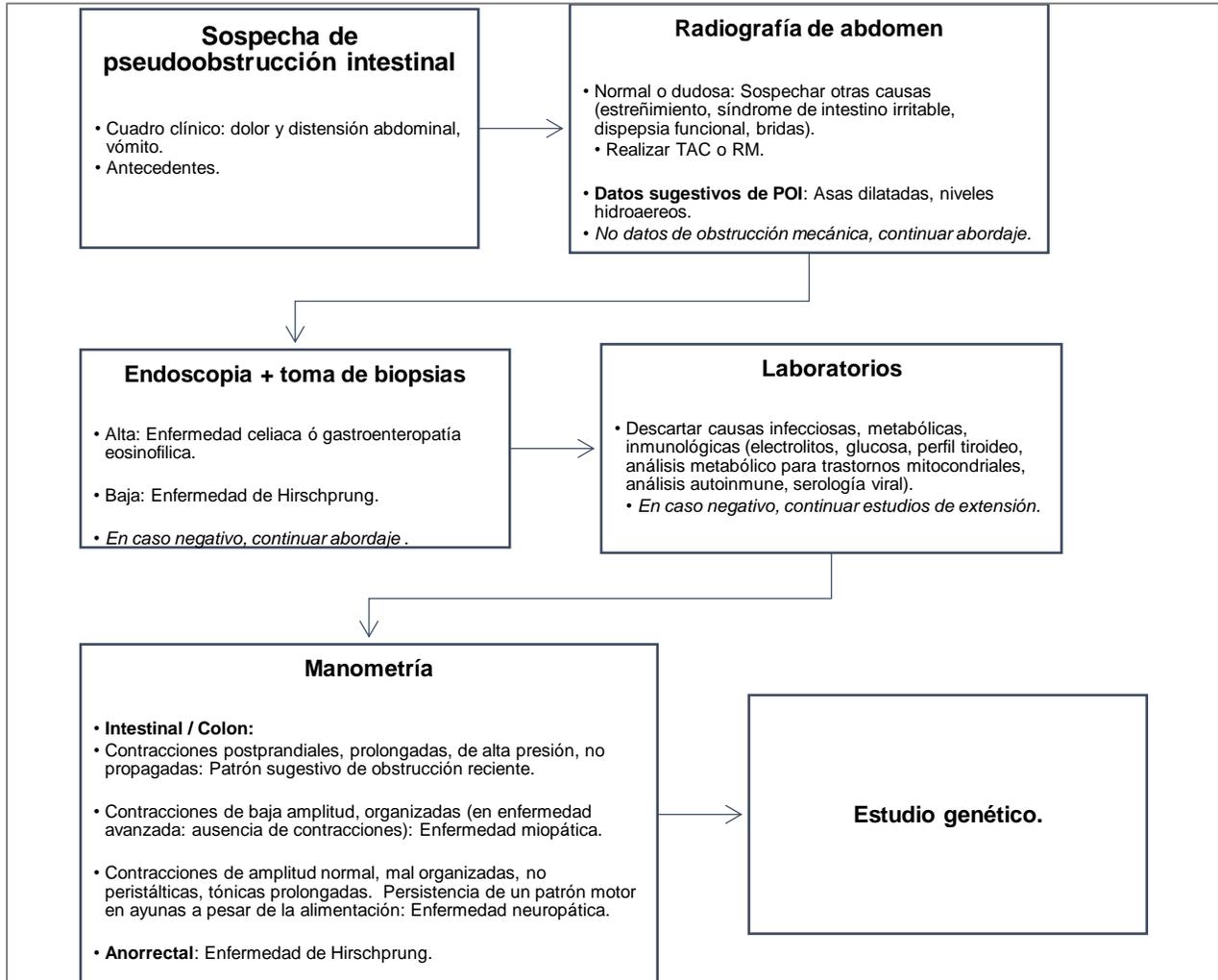
## **Nutricional**

Los pacientes con POIC suelen estar desnutridos, debido a mala absorción y una ingesta insuficiente de alimentos. Se deben realizar comidas pequeñas y frecuentes (5-6 al día), evitando alimentos ricos en grasas (Di Nardo, Di Lorenzo, et al., 2017). Los alimentos que contienen carbohidratos, ricos en lactosa y fructosa, pueden empeorar la distensión y el malestar abdominal (Gabbard & Lacy, 2013).

La adecuada motilidad intestinal puede permitir una terapia oral o una forma de terapia enteral. Debe considerarse la nutrición enteral con fórmulas hidrolizadas y elementales para facilitar el tránsito intestinal y la absorción. Antes de colocar una sonda de alimentación permanente, debe intentarse alimentación nasogástrica o nasoyeyunal a un ritmo suficiente para proporcionar un soporte calórico adecuado (Di Nardo, Karunaratne, et al., 2017). En el fracaso o casos graves, se impedirá el uso del TGI para la alimentación y será necesaria la nutrición parenteral, para mantener el soporte nutricional y un nivel adecuado de hidratación (Roberto De Giorgio et al., 2011; Di Nardo, Di Lorenzo, et al., 2017), con la posibilidad de trasplante intestinal en algunos pacientes (Pironi et al., 2018). Es importante mencionar que existen complicaciones asociadas a la NPT, como daño hepático asociado a coletasis, lo que

conlleva a una insuficiencia hepática, pancreatitis, glomerulonefritis, trombosis y sepsis, que son causas frecuentes de morbilidad y mortalidad (Gabbard & Lacy, 2013).

**Tabla 2.** Abordaje diagnóstico de pseudoobstrucción intestinal crónica en niños.



## Farmacológico

Los medicamentos suelen ser el primer tratamiento que se intenta para tratar de mejorar los síntomas y la ingesta nutricional (Pironi et al., 2018). Los fármacos procinéticos se utilizan sistemáticamente en la POIC, por su potencial para mejorar la motilidad digestiva. La falta de eficacia se explica por la escasa biodisponibilidad intestinal de los fármacos orales (Joly et al., 2011).

La metoclopramida y la domperidona son antagonistas de los receptores D2 de la dopamina, tienen un efecto procinético en el tracto gastrointestinal superior y ejercen propiedades antieméticas (Tonini et al., 2004). La dopamina tiene marcados efectos inhibidores sobre la motilidad gastrointestinal: reducción de la presión del esfínter esofágico inferior, relajación gástrica e inhibición de la coordinación gastro-duodenal. Ambos medicamentos se asocian a la prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma, lo que requiere un seguimiento si se utilizan a largo plazo. La metoclopramida está especialmente asociada a efectos secundarios extrapiramidales, conlleva un riesgo significativo de discinesia tardía (Rao & Camilleri, 2010), (sobre todo en niños, adultos jóvenes y ancianos) en comparación con la domperidona, debido a que atraviesa más fácilmente la barrera hematoencefálica, por lo que se recomienda su uso por corto tiempo.

La eritromicina y cisaprida pueden ser útiles para la terapia aguda y crónica de pseudo-obstrucción intestinal, respectivamente (Abell et al., 1991). La cisaprida es un agente procinético gastrointestinal que actúa como agonista de los receptores postganglionares de serotonina 5-HT<sub>4</sub>, pertenece a un subgrupo de benzamidas sustitutivas, su mecanismo de acción es potenciación de la liberación fisiológica de acetilcolina a nivel del plexo mientérico (Vandenplas & Cleghorn, 2000), aumenta el índice de motilidad antroduodenal (Lorenzo et al., 1991). La eritromicina, es un antibiótico macrólido que actúa sobre los receptores de motilina situados principalmente en el tracto gastrointestinal superior (Miller et al., 2000), aumentando así la contracción antral y favoreciendo el vaciado gástrico. El papel de la eritromicina como agente procinético está más establecido en la gastroparesia que en la POIC (Emmanuel et al., 2004), puede administrarse por vía oral o intravenosa con una dosis normalmente inferior ( 3-5 mg/kg/día en niños vía oral, 1-3 mg/kg/día intravenosa) a la utilizada como antibiótico (Camilleri et al., 2013). El octreotide es un análogo de la somatostatina de acción prolongada que induce la fase III del MMC en el intestino delgado, se asocia a la inhibición de la motilidad antral (Edmunds et al., 1998). Se recomienda su administración nocturna, dado que la alteración de la motilidad gástrica puede inducir o empeorar los síntomas gastroparéticos, especialmente los

postprandiales. La diferencia en el lugar del efecto procinético entre el octreotide y la eritromicina ha llevado a investigar la terapia combinada en los pacientes con POIC (Verne et al., 1995).

En la práctica diaria, la asociación de diferentes fármacos procinéticos puede ser una estrategia útil para aumentar la eficacia terapéutica, minimizando al mismo tiempo la taquifilaxia y sus efectos secundarios (Di Nardo, Karunaratne, et al., 2017).

El sobrecrecimiento bacteriano es una complicación común del intestino dilatado crónico y provoca daños en la mucosa como inflamación, malabsorción, secreción de líquidos y producción de gases (Papadopoulos et al., 2011), lo que dificulta la motilidad gastrointestinal, por lo que se han recomendado varios esquemas de antibióticos para dicha entidad (Pironi et al., 2018; Singh & Toskes, 2004). El tratamiento de elección suele ser el uso de antibióticos no absorbibles, como la rifaximina (Pimentel, 2009). Sin embargo, la mayoría utiliza una rotación de 1 a 2 semanas de antibióticos de amplio espectro (amoxicilina-ácido clavulánico, gentamicina y metronidazol), combinados con un compuesto antifúngico (nistatina o fluconazol), seguido de la ausencia de antibióticos por 7 días (Roberto De Giorgio et al., 2011), esta situación porque se sabe que el uso prolongado de antibióticos orales se asocia con el riesgo de aparición de organismos resistentes a los antibióticos (El-Chammas & Sood, 2018). Se ha demostrado la prevención y la protección contra la lesión hepática tras el tratamiento con metronidazol para el sobrecrecimiento bacteriano (Herve et al., 1982). La duración de la terapia con metronidazol es de 10 días, cuando existe recidiva de la terapia debe aumentarse de 4 a 8 semanas. Este manejo se utiliza en lactantes, niños y adultos a una dosis de 30 mg/kg/día en dosis divididas cada 6 h (Hughes & Kahl, 2018).

Recientemente, se ha demostrado que el amoxicilina-clavulánico acelera el tránsito intestinal en los niños, por lo que representa una interesante opción terapéutica que combina los efectos antibióticos y procinéticos (Gomez et al., 2012).

## **Quirúrgico**

Se recomienda que las intervenciones quirúrgicas se limiten a intervenciones razonables y paliativas, con el objetivo de mejorar los síntomas y la calidad de vida del paciente.

Cuando un niño es candidato de NE invasiva, es necesario la selección adecuada de la vía de acceso digestivo. Se planteará la vía de administración adecuada y el procedimiento que se ajusta más a las características de cada niño (Costa et al., 2011).

Las vías de acceso digestivo varían en función del lugar de infusión, ya sea por estómago, duodeno, yeyuno y del tipo de abordaje (a través de sonda oral/nasal, por endoscopia o quirúrgico) (Weimann et al., 2017).

La sonda gástrica es la vía de elección cuando el vaciamiento gástrico es adecuado, se pueden colocar vía nasal (nasogástrica) o vía oral (orogástrica). La sonda nasoyeyunal, se puede considerar la colocación del extremo distal de la sonda en el intestino delgado, al tiempo que se mantiene el estómago descomprimido y aspirado mejorando la clínica del paciente, usada tras cirugía gastrointestinal permite una alimentación precoz por la rápida recuperación de la motilidad yeyunal y en pacientes críticos contribuye al mantenimiento de la función de barrera del intestino evitando la translocación bacteriana (Long et al., 2019; Weimann et al., 2017).

La gastrostomía es el procedimiento más usado en casos de soporte nutricional invasivo de larga duración (>8-12 semanas), siempre que el estómago no esté afectado por enfermedad primaria. Existen 2 tipos: a) Percutánea, que es la técnica de elección, bien endoscópica (PEG) o radiológica ó b) Quirúrgica por técnica de Stamm o laparoscópica, indicada en los niños con cirugía abdominal previa o simultánea. Las yeyunostomías se plantean principalmente en casos de gastroparesia, en pacientes que necesitan alimentación yeyunal más de 6 meses. La yeyunostomía directa ha experimentado avances considerables gracias a la

laparoscopia que permite la introducción de una sonda protegida con una tubulización de yeyuno sobre ella (tipo “Witzel”).

Las gastrostomías e ileostomías con frecuencia se utilizan para la descompresión gástrica (Di Nardo, Karunaratne, et al., 2017; Nurko, 2017). Las gastrostomías de alimentación/ventilación y las yeyunostomías, se utilizan principalmente para aliviar los síntomas (Pakarinen et al., 2013). La distensión intestinal suele estar asociada con dolor y otros síntomas en los pacientes con POIC, la terapia de descompresión representa uno de los aspectos clave en el tratamiento (Di Nardo, Karunaratne, et al., 2017). La descompresión de las asas intestinales puede ejercer un efecto positivo sobre las capacidades de transporte del canal alimentario que, a su vez, se traduce en una disminución de la frecuencia de los ingresos hospitalarios y de otras cirugías abdominales (Pakarinen et al., 2013). La función intestinal puede recuperarse a medida que el diámetro del intestino disminuye (Roberto De Giorgio et al., 2011).

Los niños con mala calidad de vida a pesar del tratamiento médico adecuado o aquellos que han desarrollado complicaciones secundario a la nutrición parenteral o sepsis recurrente derivada de un catéter venoso central, son candidatos al trasplante intestinal (Bond & Reyes, 2004; Mousa et al., 2002).

## **CASO CLÍNICO**

Escolar masculino de 6 años de edad, antecedente de ser producto de la gesta 1, obtenido a las 37 sdg, con peso de 2300 gr y talla 43 cm, sin presencia de evacuaciones hasta las 48 horas de vida con estímulo rectal. A los 2 años de edad, primer hospitalización por presencia de distensión abdominal importante, constipación, dolor abdominal, se realiza valoración por gastroenterología pediátrica, quien diagnóstica estreñimiento crónico, recibiendo múltiples tratamientos (cambios de fórmula, lactulosa, leche de magnesia), sin mejoría. A los 5 años de edad, segunda hospitalización, datos clínicos de pseudoobstrucción intestinal, se le realiza colon por enema (imagen 1) y a las 24 horas presenta evacuación menor al 50%, también se realiza biopsia rectal a 3 cm por arriba de la línea dentada, el reporte de patología

(imagen 2) mostró plexos nerviosos submucosos con presencia de neuronas ganglionares; y manometría anorrectal (ver tabla 3), con diagnóstico de hipertonia del esfínter anal, hiposensibilidad rectal y disnergia tipo 1, con lo anterior se descarta enfermedad de Hirschsprung y se le aplica toxina botulinica en el esfínter anal interno, con lo que logra evacuación fecal con el uso de laxantes estimulantes senósidos (a dosis de 8.6 mgs y posteriormente se aumenta dosis 17.2 mgs). Sin embargo, 6 meses después (tiempo de duración de la toxina botulinica), tercera hospitalización por suboclusión intestinal, en donde se le realizó laparotomía exploradora con descompresión abdominal más ileostomía en dos bocas, se reporta transoperatoriamente neumatosis intestinal, en el abordaje se hace diagnóstico de APLV no mediada por IgE. Se le realizó panendoscopia que reportaba gastropatía hiperémica de cuerpo y antro, colonoscopia normal, reporte de biopsia colitis crónica difusa activa, se descarta por segunda ocasión enfermedad de Hirschsprung.

Dos meses más tarde se hospitaliza por cuarta ocasión, por datos de suboclusión intestinal, se realiza descompresión anterógrada y adherenciólisis. NPT por 6 días, por persistencia de distensión abdominal madre solicita alta voluntaria para continuar manejo en otra unidad. Acude a otra unidad médica, en donde se queda hospitalizado por 44 días, se recibe paciente con distensión abdominal importante (PA 66 cm), a la exploración física con sonda nasogástrica (drenaje gástrico), red venosa colateral, piel lustrosa, patrón respiratorio restrictivo, se solicita radiografía de abdomen en 2 posiciones (Imagen 3). A la valoración nutricional se recibe con peso de 16.2 kg (Percentil CDC 1, z -2.20), talla 110 cm (Percentil CDC 10, z -1.30), IMC z -2.08, AMB <p5 (reserva proteína muy baja: desnutrición), PB 12.2 cm, PCT 3mm. Se le realiza panendoscopia en donde se reporta gastropatía no erosiva de antro y esofagitis A de los Angeles, estudio histopatológico reporta infiltrado inflamatorio (eosinofilia), se da manejo con 3 bolos de Metilprednisolona. Se le coloca durante mismo tiempo quirúrgico catéter venoso central y se realiza laparatomía donde se observa oclusión mecánica a 10 cm del estoma proximal, se realiza descompresión y desplazamiento intestinal, se rehace la ileostomía, cambiando de lugar los estomas dejando el proximal en la zona mas distal abdominal para permitir drenaje del estoma por

gravedad. Se reinició manejo con NPT por parte de nutrición clínica por 40 días. Manejo durante su estancia hospitalaria con triple procinético (metoclopramida, eritomicina y domperidona), antibióticos (ceftriaxona, como tratamiento de neuroborreliosis en lo que se descartaba la enfermedad). Alimentación enteral al inicio con fórmula elemental por sonda nasoyeyunal y posteriormente fórmula de arroz por sonda nasoyeyunal y nasogastrica hasta el inicio de la vía enteral y finalmente retiro de las sondas e introducción de la nutrición oral. Por no presentar mejoría se realiza abordaje para causas metabólicas, infecciosas e inmunológicas (Tabla 5), en donde se descarta enfermedad celiaca, enfermedad inflamatoria intestinal, alergias alimentarias, LES, esclerodermia, enfermedad de Lyme (Tabla 4). Se realiza valoración por neurología quien sugiere realizar abordaje para alguna miopatía metabólica (ácidos orgánicos en orina, piruvato y carnitina sérica, alfa-glucosidasa; tabla 4), los resultados sugieren alguna metabolopatía, sin embargo no se realiza diagnóstico concreto. Presenta hematuria macroscópica a los 12 días de PO, se reporta urocultivo positivo a candida, se inicia con Fluconazol 27 días y posteriormente caspofungina 4 días; se solicita ultrasonido renal (13.06.21) que reporta aparente lesión vesical. Al día 16 de NPT, se toman laboratorios de control en donde se observa elevación de enzimas pancreática, por lo que se le realiza tomografía de abdomen (imagen 4) en donde se observa edema de páncreas, neumoperitoneo, pneumatosis portal e intestinal, lito renal izquierdo <1cm no obstructivo, no datos clínicos de abdomen agudo. Por parte de nutrición se inicia NPT en modalidad ciclada y se disminuye aporte de lípidos (3gr de Smoflipids a 2gr, para disminuir riesgo de hepatotoxicidad). Presenta durante la hospitalización evento aislado de hipotensión y cefalea. Presenta gastroparesia, por lo que se deja en ayuno. Se realizan irrigaciones del estoma con metronidazol intravenoso. Se realiza tránsito intestinal (Imagen 5) por SNG para valorar vaciamiento gástrico, se observa tránsito lento con asas intestinales muy dilatadas pero con vaciamiento adecuado, lo que sugiere trastorno de la motilidad GI, por lo que se reinicia alimentación gástrica y nasoduodenal, invirtiendo paulatinamente hasta alimentación gástrica. Se inició la vía oral con dieta astringente (pollo, posteriormente se agregó manzana cocida, zanahoria, pera, carne de res, arroz cocido). Se retiran SNG y SNY. Durante la hospitalización recuperó peso 17 kg

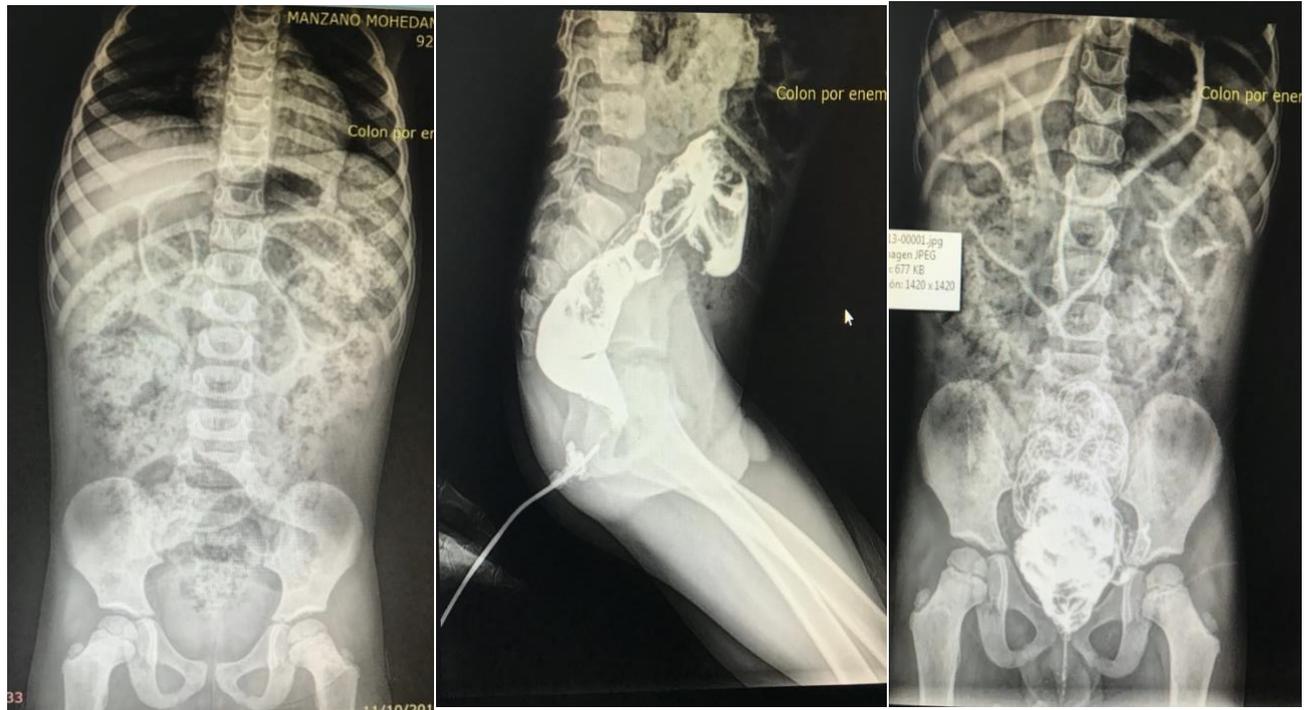
(Percentil CDC 3, z -1.86), Talla 112 cm (Percentil CDC 15, z -1.04), IMC z -1.8, AMB z 11.7 (reserva de proteínas normal) y medidas corporales (PB 14 cm, PCT 6mm), aún con diagnóstico de desnutrición leve por IMC. Se retiró cateter venoso central. Evolución favorable, con adecuada tolerancia a la vía oral, con mejoría de la distensión abdominal (PA 62-52 cm), sin dolor, estoma permeable. Se egresa a domicilio con plan de dietético, procinéticos (metoclopramida, cisaprida), dimeticona, optimin (multivitáminas), ciprolisina (estimulación del apetito) y rifaximina para disminuir traslocación bacteriana.

Dieciocho días posteriores a su egreso, se hospitaliza nuevamente por distensión y dolor abdominal (PA de 74-72 cm), se toma placa de abdomen (Imagen 6); se le realiza irrigaciones por estoma proximal obteniéndose abundante contenido alimentario, con lo que disminuye distensión abdominal 10 cm aproximadamente. Se deja en ayuno, líquidos parenterales y procinéticos. Durante la hospitalización se coloca catéter de larga permanencia tunelizado con puerto y se le inicia NPT modo ciclado durante 31 días. Se inicia vía oral al presentar mejoría de la sintomatología, con manzana cocida, sin embargo presenta distensión abdominal y se deja en ayuno y se le coloca SNG. Presenta oliguria, mucosas secas y pérdidas predominantemente por SNG con gasto gastrobiliar, se inician reposiciones del 100% de las pérdidas vía intravenosa. Se reinicia alimentación oral con sandía, mango, arroz, pollo. Por la mala evolución con distensión abdominal sin tránsito adecuado, se realiza gastrostomía stam y yeyunostomía witzel para descompresión y alimentación enteral, durante el procedimiento se observa intestino delgado con marcada dilatación y neumatosis (Imagen 7). Por parte de neurología se solicita biopsia de músculo estriado para establecer alguna causa de POIC adquirida, se toma biopsia del músculo gastrocnemio, sin embargo se reporta sin cambios patológicos, así como nuevamente por parte de neurología se toman ácidos orgánicos en orina con resultados sugestivos de miopatía metabólica del tipo lipídica (Tabla 4). Por SNG se observa drenaje de pozos de café escasos, por lo que deja en ayuno por 3 días, posteriormente se inicia por vía enteral con líquidos claros y fórmula extensamente hidrolizada de arroz en infusión continua. Se inicia ritmo de abierto-cerrado de yeyunostomía, con posición de

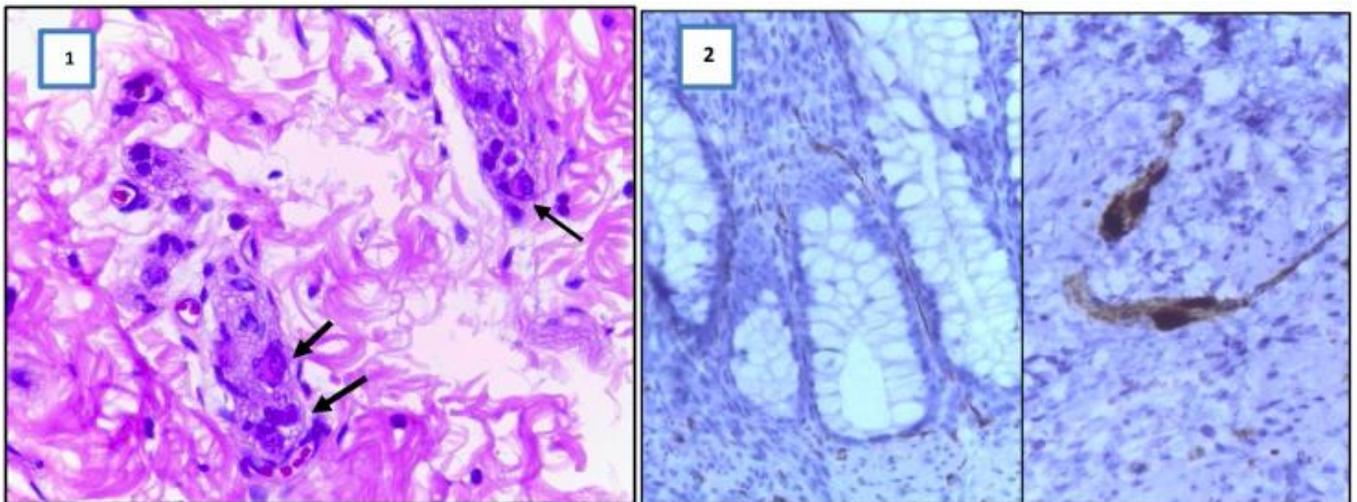
chimenea para mejorar la salida del gas. Presenta favorable evolución, con adecuada tolerancia a la vía oral, mejoría clínica y de laboratorios. Se valorá por pediatra internista experta en enfermedades metabólicas, quien sugiere toma de nuevos aminoácidos en 3 meses, ya que al momento los resultados no son valorables por uso prolongado de NPT. Se sospecha de una mitocondriopatía MNGIE, por lo que se sugiere tomar secuenciación de DNA para confirmar diagnóstico. Se egresa para continuar manejo en domicilio, por parte de nutrición plan dietético, dieta artesanal, optimin (multivitáminas), por gastroenterología y cirugíaesomeprazol, ciprolisina, como procinético metoclopramida, rifaximina como antibiótico para evitar translocación bacteriana, dimeticona y por neurología manejo para mitocondropatía coenzima Q y carnitina. Se realiza secuenciación del exoma completo, en donde se obtiene el diagnóstico de miopatía secundaria a una mutación heterocitoga del gen ACTG2, con variante c.1003G>A (p.Glu335Lys).

**Tabla 3. Manometría anorrectal**

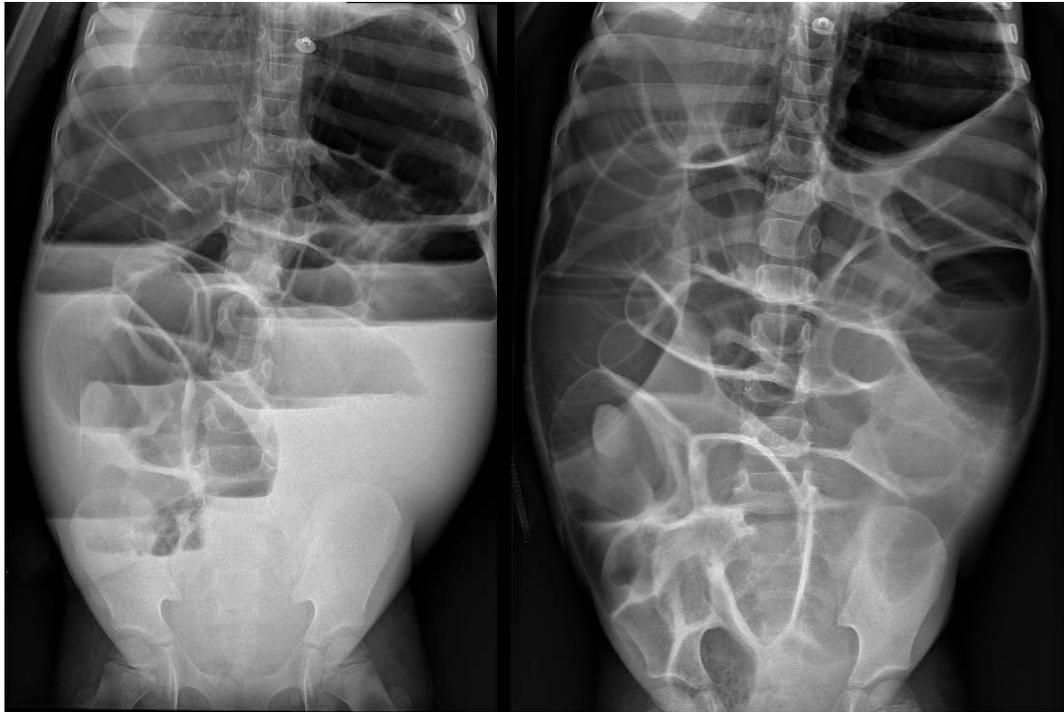
Manometría anorrectal	Resultado caso	Valores normales
Presión en reposo	<b>72 mm Hg</b>	<b>42 – 50 mm Hg</b>
Longitud del esfínter anal	<b>2 cm</b>	<b>2 – 4 cm</b>
Presión a la maniobra de contracción (Squeeze)	<b>105 mm Hg</b>	<b>&gt; 75 mm Hg</b>
Relajación a la maniobra de pujo	<b>Incompleta</b>	<b>Completa</b>
Presencia de reflejo recto-anal inhibitorio	<b>20 mm Hg</b>	<b>Presente</b>
Sensibilidad rectal (1era sensación)	<b>80 ml</b>	<b>10 ± 20 ml</b>
Sensibilidad rectal (urgencia)	<b>120 mm Hg</b>	<b>-</b>
Sensibilidad rectal (máxima tolerabilidad)	<b>180 mm Hg</b>	<b>101 ± 39 ml</b>



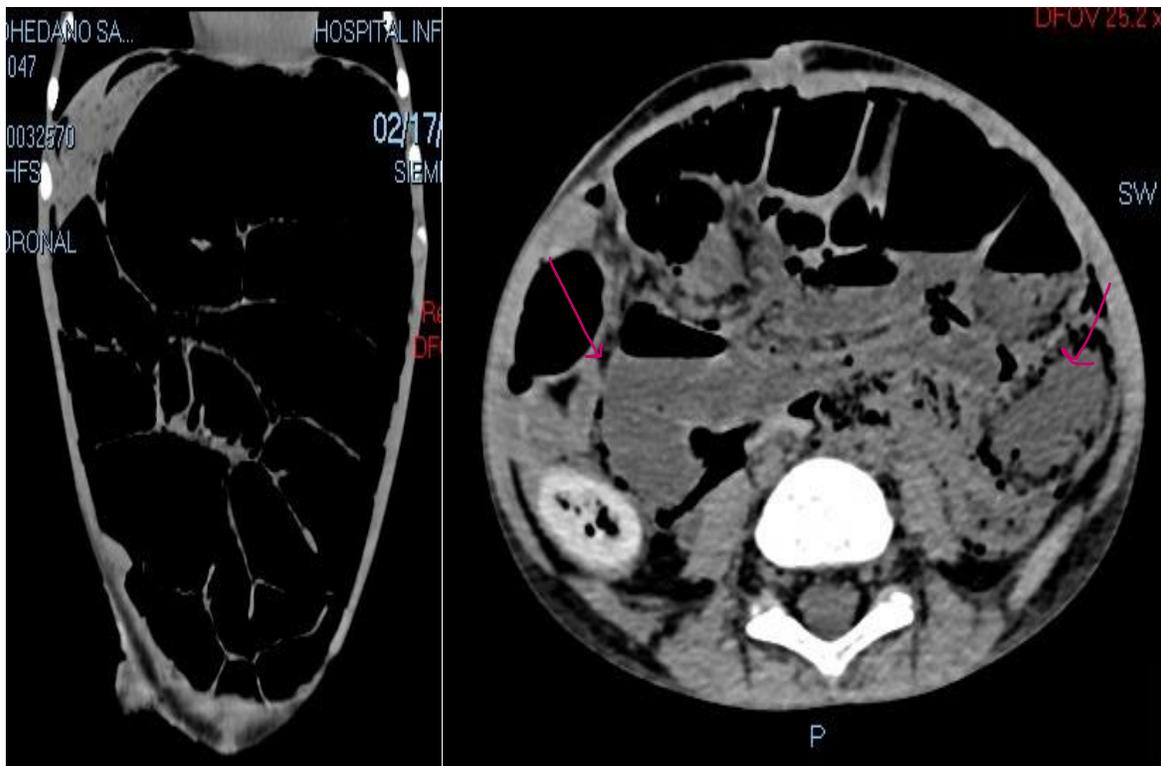
**Imagen 1.** Colon por enema



**Imagen 2.** Histopatología. 1.- La submucosa muestra plexos nerviosos donde se observan células ganglionares ; 2. Inmunohistoquímica con calretinina positiva en células ganglionares y en la lámina propia de la mucosa.



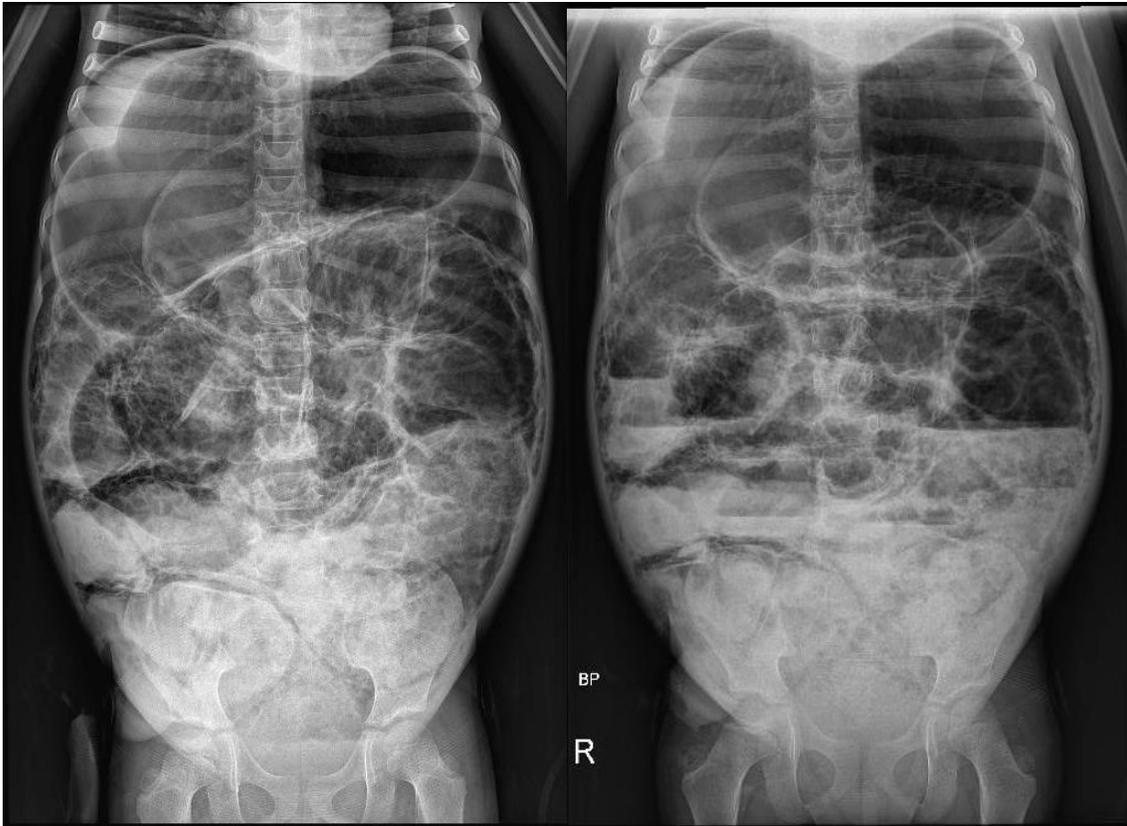
**Imagen 3.** Radiografía de abdomen en 2 posiciones (01.02.21), se puede observar asas intestinales dilatadas, niveles hidroaereos y nulo gas distal.



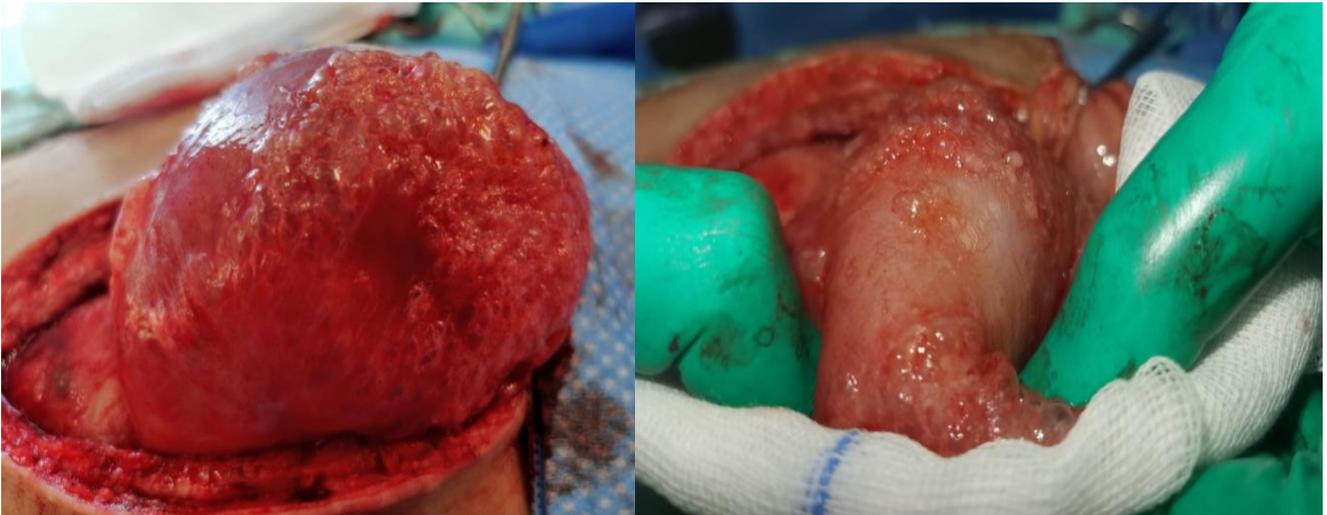
**Imagen 4.** Tomografía de abdomen simple en donde se observa neumatosis intestinal.



**Imagen 5.** Serie esofagogastrroduodenal, se observa tránsito lento con asas intestinales muy dilatadas pero con vaciamiento adecuado.



**Imagen 6.** Radiografía de abdomen en dos posiciones (02.04.21) en donde se observa distensión de intestino delgado, imagen de neumatosis intestinal.



**Imagen 7.** Neumatosis intestinal

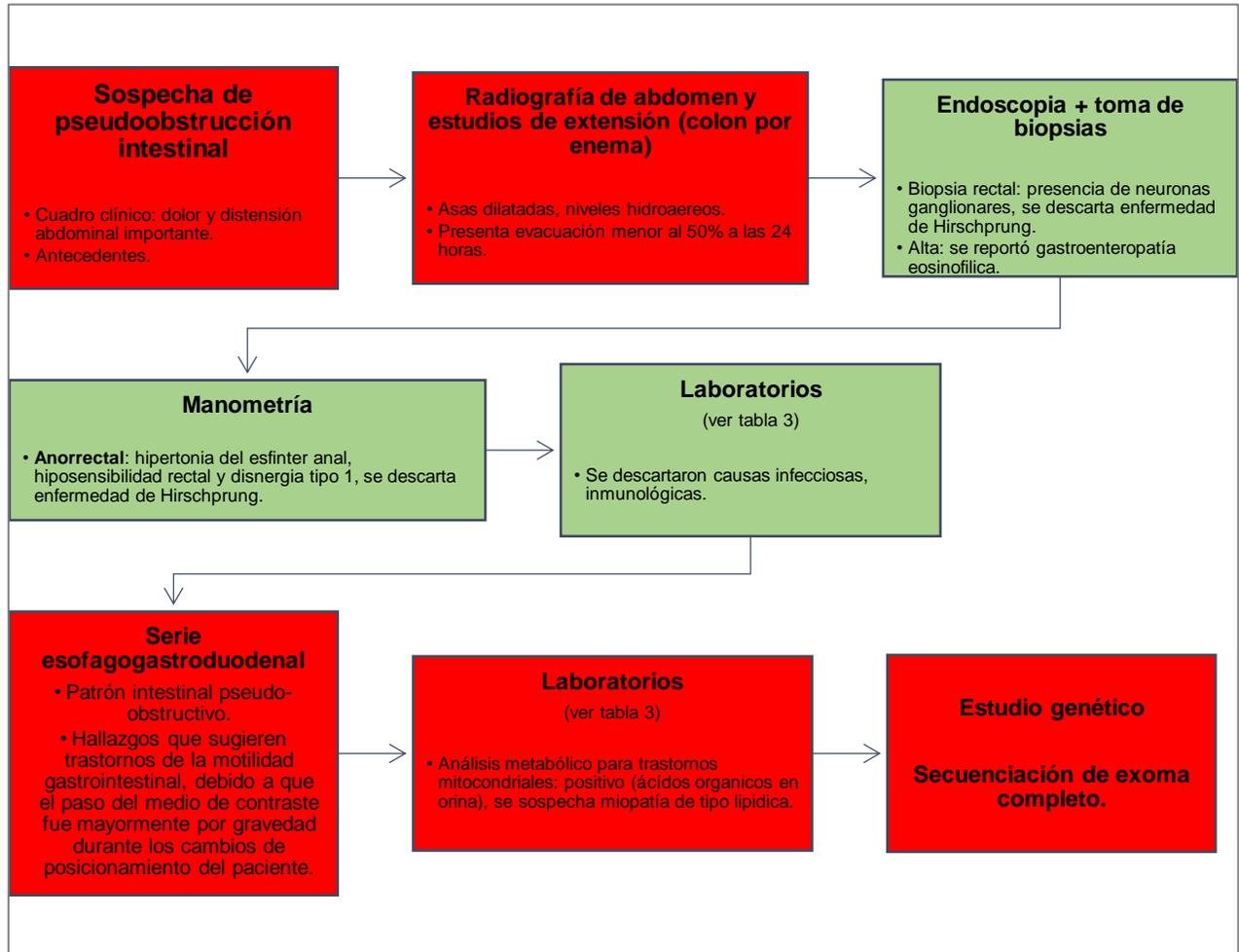
## ABORDAJE DIAGNÓSTICO

**Tabla 4.** Estudios de laboratorios realizados, resultados del paciente con valores normales de referencia (VR).

A descartar causas:		Prueba y resultado.
Infecciosas	Enfermedad de Lyme	Elisa para Lyme: <0.90. (VR: <0.90 <i>negativo</i> )
	Tuberculosis	Quantiferon-TB gold: <i>negativo</i> .
Metabólicas	Enfermedad celíaca	Serología: <i>negativa</i> . No contamos con los resultados.
	Enfermedad miopática	<p><b>09.02.21:</b>  Ácidos orgánicos en orina: <b>ácido cítrico 48L</b> (VR: 59-705 mmol/ml), <b>ácido 3-metilglutacónico 2L</b> (VR: 3-17 mmol/mol), <b>VMA 6H</b> (VR: 0-3 mmol/ml).  Acil carnitina en sangre: &lt;0.02 nmol/ml (VR: &lt;0.02 nmol/ml)  Piruvato en sangre: 0.90 mg/dl (VR: 0.30-1.50 mg/dl).  Alfa-glucosidasa: 10.34 nmol/h/mg (VR: &gt;1.50)</p> <p><b>21.04.21</b>  Ácidos orgánicos en orina: <b>ácido piruvico 23 H</b> (VR: 2-10 mmol/mol); <b>ácido 3-OH isobutírico 95 H</b> (VR: 4-64 mmol/mol); <b>5-Oxo-prolina 151 H</b> (VR: 10-128 mmol/mol); <b>ácido 4OH fenilacético 479 H</b> (VR: 1-30 mmol/mol); <b>ácido 4OH fenilpirúvico 12 H</b> (VR: 0.10 mmol/ml); <b>N-acetiltirosina 185 H</b> (VR: 0-2 mmol/ml); <b>Isobutirilglicina 3 H</b> (VR: 0-2 mmol/ml); <b>Tigliglicina 12 H</b> (VR: 0-5 mmol/ml); <b>VMA 4H</b> (VR: 0-3 mmol/ml).</p>
	Enfermedad tiroidea	TSH: 0.875 uUI/ml (VR: 0.49-4.67 uUI/ml) Tiroxina (T4): 7.15 ug/dl (VR: 4.50-12 ug/dl) T4 libre: 1.08 ng/dl (VR: 0.71-1.85 ng/dl) T3 total: 0.77 ng/dl (VR: 0.79-1.49 ng/dl) T3 libre: 2.22 pg/ml (VR: 1.71-3.71 pg/ml)
Inmunológicas	Alergias alimentarias	Gliadina IgA: 3U (VR: <20 U), IgG: 1U (VR: <20 U <i>anticuerpo no detectado</i> ). Huevo IgG: <2.0 mcg/ml (VR: <2.0 mcg/ml) Transglutaminasa tisular IgG: <1 U/ml (VR: <6 <i>anticuerpo no detectado</i> ); IgA: <1 U/ml (VR: <4 <i>anticuerpo no detectado</i> ). Cacahuete IgG: <2.0 mcg/ml (VR: <2.0 mcg/ml) Soya IgG: <2.0 mcg/ml (VR: <2.0 mcg/ml) <b>Caseína IgG: 2.4 mcg/ml</b> (VR: <2.0 mcg/ml) Camarón IgG: <2.0 (VR: <2.0 mcg/ml).

		<p>IgE leche de vaca: 0.05 kUA/l (VR: 0-0.1 kUA/l)</p> <p>IgE trigo: 0.06 kUA/l (VR: 0-0.1 kUA/l).</p> <p>IgE maíz: 0.06 kUA/l (VR: 0-0.1 kUA/l).</p>
	<p>Lupus Eritematoso Sistémico</p> <p>Esclerodermia</p> <p>Dermatomiositis</p> <p>Vasculitis</p>	<p>Anticoagulante lúpico: negativo.</p> <p>Anticuerpos anti DNA doble cadena: 2.82 U/ml (VR: 0-20 U/ml)</p> <p>Anticuerpos anti-nucleares (ANA): negativo.</p> <p>Anti neutrofilos IF (ANCA):</p> <p>P ANCA: 0.16 (VR: &lt;0.90 negativo).</p> <p>C ANCA: 0.20 (VR: &lt;0.90 negativo).</p> <p>Anti-La: 0.07 (VR: &lt;1.0 negativo)</p> <p>Anti-Ro: 0.06 (VR: &lt;1.0 negativo)</p> <p>Anticuerpos anti Smith: 0.05 (VR: &lt;1.0 negativo).</p> <p>Anticuerpos anti centrómero (ELISA): 0.10 RU/ml (VR: &lt;10 RU/ml negativo)</p> <p>Anticuerpos anti SCL70: 0.03 (VR: &lt;0.90 negativo)</p> <p>Anticuerpos IgA anti-endomiso: negativo.</p> <p>Autoanticuerpos IgA e IgG A reticulina: &lt;1:20 / &lt;1:20 (VR: &lt;1:20)</p> <p>Autoanticuerpos IgA transglutaminasa: 0,1U/ml (VR: &lt;10 U/ml)</p> <p>Complemento C3: 105 mg/dl (VR: 82-185)</p> <p>Complemento C4: 19.3 mg/dl (VR: 15-53)</p> <p>Inmunoglobulinas:</p> <p>IgA: 94 mg/dl (VR: 74-260)</p> <p>IgG: 551 mg/dl (VR: 650-1410)</p> <p>IgM: 64 mg/dl (VR:68-175)</p> <p>IgE: 25.4 KU/l (VR: 0-90)</p>
	Anemia	<p>Ácido fólico: 7.28 ng/ml (VR: 3.10-20.50 ng/ml)</p> <p>Vitamina B12: 311.96 pg/ml (VR: 187-883 pg/ml)</p>

**Tabla 5.** Abordaje diagnóstico del caso reportado (Se marca de color rojo los estudios realizado al paciente que se reportaron positivos y de color verde lo realizado al paciente que se reportó negativo o en su caso que se descartó otra etiología).



## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La pseudo-obstrucción intestinal es un grupo de trastornos heterogéneos con múltiples etiologías destacando las causas miopáticas, neuropáticas y mesenquimopáticas, resultando ser un reto su diagnóstico y tratamiento. El término idiopático o primario se ha descrito en general para definir una etiología no encontrada. En la secuenciación genética de los pacientes se han identificado nuevas mutaciones como el ACTG2, hasta la actualidad se conocen 104 casos reportados en el mundo de pseudo-obstrucción intestinal crónica secundario a una miopatía por mutación en el gen ACTG2. Y a pesar de que la incidencia de la patología es muy baja; el abordaje completo diagnóstico y pronto ayudará a emplear estrategias de tratamiento médico

tempranas, evitará estancias hospitalaria prolongadas, con ayuno prolongado, desnutrición subsecuente, uso de NPT prolongada, que puede llevar a falla hepática, infección asociada a catéter por falta de acceso venoso ó accesos venosos muy prolongados, lo que conlleva la muerte de estos pacientes.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuál es el abordaje diagnóstico y terapéutico de pacientes con pseudoobstrucción intestinal secundario a una miopatía por mutación en el gen ACTG2?

## **JUSTIFICACIÓN**

Caracterizar la presentación clínica, diagnóstico y tratamiento de la pseudo-obstrucción intestinal crónica para establecer un algoritmo que permita el abordaje sistemático que evite retraso en el diagnóstico, y así establecer medidas nutricionales tempranas, y apoyo procinético que permita prolongar y mejorar la calidad de vida de los pacientes con pseudoobstrucción intestinal.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo General**

- Revisión sistemática para caracterizar la presentación clínica, diagnóstico y tratamiento, junto con el reporte de un caso de pseudoobstrucción intestinal crónica secundario a una miopatía por mutación en el gen ACTG2, con variante c.1003G>A (p.Glu335Lys)

### **Objetivos Específicos**

- Describir las posibles causas etiológicas de pseudo-obstrucción intestinal en niños.
- Describir el abordaje diagnóstico que se realiza a pacientes pediátricos con pseudo-obstrucción intestinal crónica.
- Describir el tratamiento utilizado en pacientes con pseudo-obstrucción intestinal crónica.

- Describir las posibles complicaciones asociadas a pacientes con pseudo-obstrucción intestinal, su prevención y manejo.
- Proporcionar nueva información para conocer más sobre esta patología poco frecuente.

## **DISEÑO DEL ESTUDIO**

Diseño del estudio de tipo reporte de caso con las siguientes características:

- Descriptivo: únicamente se describió la revisión de la bibliografía realizada y los hallazgos obtenidos en este paciente con diagnóstico de pseudo-obstrucción intestinal crónica secundaria a una miopatía por una mutación en el gen ACTG2.
- Transversal: se recabaron los datos del paciente reportado.
- Observacional: no se realizó ninguna intervención, únicamente se obtuvieron los antecedentes, la evolución, manejo y tratamiento del paciente.
- Retrospectivo: se incluyó un paciente con abordaje diagnóstico y terapéutico finalizado, cuyos datos se encuentran en el expediente clínico.

Diseño del estudio de tipo revisión sistemática con las siguientes características:

- Fuentes de información: Ovid MEDLINE, SciELO, PubMed, Web of Science, Embase, con palabras MeSH “intestinal Pseudo-Obstruction”, “Child” y “ACTG2”.
- Elegibilidad de estudios: artículos revisados y publicados en idioma inglés enfocados a presentación clínica, diagnóstico y tratamiento de obstrucción intestinal en el paciente pediátrico con la mutación del gen ACTG2, así como reporte de casos específicos con método diagnóstico, tratamiento y evolución del cuadro.
- Extracción de la información: siguiendo la declaración PRISMA por sus siglas en inglés, Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis.

- Selección de estudios: Se calificó cada artículo con la declaración de STROBE (Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology), que consiste en una lista de verificación de 22 puntos que guardan relación con las diferentes secciones de un artículo (título, resumen, introducción, metodología, resultados y discusión), ocupamos los artículos que obtenían igual o más de 15 puntos.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### **Material**

- Los recursos utilizados para la realización del estudio:
  - o Fuentes de información: Ovid MEDLINE, SciELO, PubMed, Web of Science, Embase.
  - o Computadora con paquete Microsoft Office 2021 Versión 16.50
  - o Expediente clínico del Hospital Infantil Privado StarMédica

### **Métodos**

Se utilizaron diversos algoritmos de búsqueda de la información, comentados en el siguiente apartado, pero se realizó la búsqueda de los términos del vocabulario MeSH para proporcionar una forma normalizada de búsqueda de información en las bases para describir el mismo concepto. Se utilizó el vocabulario “intestinal Pseudo-Obstruction”, “Child” y “ACTG2” para realizar la búsqueda.

### **Algoritmos de Búsqueda**

La información antes citada fue extraída de la búsqueda de la información en bases como PubMed, Web of Science, Embase bajo los siguientes términos:

2. **TOPIC:** (intestinal pseudoobstruction etiology)

**Refined by: WEB OF SCIENCE CATEGORIES:** (PEDIATRICS OR SURGERY) **AND PUBLICATION YEARS:** (2019 OR 2017 OR 2015 )

**Timespan:** All years. **Indexes:** SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, BKCI-S, BKCI-SSH, ESCI.

3. **TOPIC:** (intestinal pseudoobstruction) **AND TOPIC:** (diagnosis)

**Refined by: PUBLICATION YEARS:** (2020 OR 2019 ) AND **WEB OF SCIENCE CATEGORIES:** (GASTROENTEROLOGY HEPATOLOGY OR PEDIATRICS OR SURGERY OR CLINICAL NEUROLOGY )

**Timespan:** All years. **Indexes:** SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, BKCI-S, BKCI-SSH, ESCI.

4. **TOPIC:** (intestinalpseudoobstruction) AND **TOPIC:** (diagnosis) AND **TOPIC:** ( ACTG2)

**PUBLICATION YEARS** Last 5 years. **Indexes:** SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, BKCI-S, BKCI-SSH, ESCI.

5. **PUBMED** ("Intestinal Pseudo-Obstruction"[Mesh]) AND "Megacystis microcolon intestinal hypoperistalsis syndrome" [Supplementary Concept].
6. **TOPIC:** (intestinal pseudoobstruction) AND **TOPIC:** (surgery treatment)

**Refined by: WEB OF SCIENCE CATEGORIES** (GASTROENTEROLOGY HEPATOLOGY OR PEDIATRICS OR CLINICAL NEUROLOGY OR GENETICS HEREDITY OR NEUROSCIENCES OR SURGERY ) **Timespan** Last 5 years.

7. **PUBMED** ((vascular access devices) AND (central venous catheters,) [Mesh] AND (pediatrics).
8. **PUBMED** ((syndrome intestinal bacterial overgrowth) [Mesh], AND (pediatrics) AND (antibiotics)).
9. **PUBMED** (("Intestinal Pseudo-Obstruction"[Mesh]) AND ("actg2 gene"))

## **CONSIDERACIONES ÉTICAS**

Debido a que el estudio es una revisión sistemática con reporte de caso, un estudio exclusivamente observacional, no se realizó ningún tipo de intervención, no se modificó el tratamiento del médico tratante ni se obtuvo consentimiento informado, por lo que no representó ningún riesgo para el paciente y se consideró un estudio seguro. Los datos personales del paciente siempre permanecieron en el anonimato.

Es una investigación sin riesgo que no transgrede las normas de la Conferencia de Helsinki de 1964 ni su revisión de 2012, al igual se respetó el reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.

## FACTIBILIDAD

Este estudio fue factible realizar ya que se contaban con las herramientas necesarias para su realización.

## PRESUPUESTO

No se consideró la necesidad de apoyo económico externo o financiamiento, únicamente se realizó la revisión de literatura a través de bases y motores de búsqueda especializados.

## LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Los estudios utilizados fueron estudios retrospectivos, serie de casos o reporte de casos, por lo que se cuentan con los sesgos inherentes al tipo de diseño de estudio.

## RESULTADOS

Utilizando únicamente el vocabulario “intestinal Pseudo-Obstruction” y “Child” se obtuvieron 390 resultados, pero al incluir la mutación del gen con el término “ACTG2” se obtuvieron 14 resultados. Se eligieron 7 artículos de los cuales se extrajo la información que para los investigadores se consideró relevante para la investigación y el reporte de caso presentado.

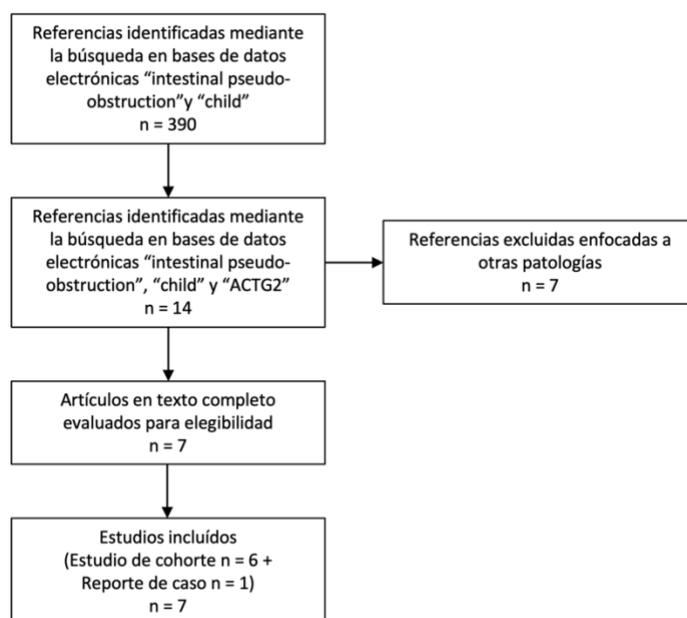


Tabla 6. Diagrama de flujo para selección de la evidencia

Artículo	Tipo de estudio	Demográficos: Número de pacientes, número de pacientes afectados, sexo predominante	Presentación	Otros estudios realizados	Mutación ACTG2 (variante patogénica más común)	Uso de NPT	Tratamiento quirúrgico	Evolución, complicaciones
Milunsky Aubrey et al (2017)	Estudio de cohorte.	111 pacientes total: 49 afectados. Predominio en sexo femenino.	Distensión, dolor abdominal, náuseas, vómito, retraso del crecimiento, pérdida de peso.	100% manometría y/o endoscopia.	p.R257C p.R178C C>T.	Sí 10 de 24 pacientes.	3 de cada 1, fueron sometidos a gastrostomía, colectomía e ileostomía.	3 fallecieron (2 años, 11 años y 6 meses)  Colelitiasis, reflujo gastroesofágico, megavejiga, hidronefrosis
Ivana Matera et al (2016)	Estudio de cohorte.	33 pacientes total: 10 afectados. Predominio en sexo femenino.	7 pacientes con POIC, de los cuales 3 también presentaban megavejiga.	No se reporta.	p.R257C, c.769C>T p. R257H, c.770G>A p.R38H, c.113G>A, p.R148S, c.442C>A.	Sí 4 pacientes.	Ileostomía, gastrostomía, colostomía, coelctomía total, laparotomía exploradora.	3 fallecieron (2.6 años, 2.8 años y 8 años).
G. Ravenscroft et al (2017)	Estudio de cohorte.	21 pacientes total: 10 pacientes afectados. Predominio en sexo masculino.	De los 10 pacientes afectados: 7 con POIC, 2 con megacolon-megavejiga congénita, 1 con síndrome de hipoperistaltismo intestinal-megavejiga-microcolon	No se reporta.	p.R257C, c.769C>T. p.R148L, c.443G>T	Sí 6 pacientes.	Resección intestinal, ileostomía y gastrostomía.	1 falleció (4 años). Aneurismas aórticos, enfermedades cerebrovasculares, vejiga hipotónica e hipoperistaltismo intestinal
Rebecca R. J. Collins et al (2018)	Reporte de caso.	1 paciente, sexo masculino	POIC	Radiografía de abdomen, manometría, biopsia	p.G147C c.439G>T	Sí	Gastrostomía	Continúa en tratamiento médico. Malrotación intestinal, estenosis pilórica hipertrofica, quiste de colédoco
Joakim Klar et al (2015)	Estudio de cohorte.	11 pacientes total y afectados. Sexo masculino	POIC	Radiografía de abdomen, biopsia.	p.Arg148Ser c.422C>A	Sí	No reporta.	2 fallecieron (18 años y 38 años), Malrotación, colelitiasis, infección de vías urinarias.
Zhiliang Wei et al (2021)	Estudio de cohorte.	39 pacientes total: 21 pacientes afectados. Sexo femenino.	POIC	No se reporta	p.Arg257 c.770G>A / c.769C>T p.Arg178His c.533G>A p.Arg128Leu c.443G>T p.Pro113Ser c.337C>T p.Glu196As p.c.588G>C p.Asp245Gly c.734A>G p.Asp185Tyr c.553G>T	No se reporta	No se reporta	Soporte de tratamiento (procinéticos).
Araujo Moreno et al (2016)	Estudio de cohorte.	7 pacientes total, de los cuales: 5 con MMIHS, 1 con POIC, 1 con MSMDS.	Paciente con POIC	Radiografía de abdomen, biopsia.	p.Thr195Ile c.584C>T	Sí	Ileostomía, gastrostomía, colostomía, laparotomía exploradora,	Soporte de tratamiento.

		Sexo femenino.					hemicolectomía derecha.	
--	--	----------------	--	--	--	--	-------------------------	--

## DISCUSIÓN

La POIC no es una enfermedad única, sino un grupo heterogéneo de trastornos nerviosos y musculares con una presentación clínica común. Los resultados de varios estudios concuerdan con que la POIC primaria se desarrolla predominantemente en niños y que la mayoría de estos pacientes desarrollan los síntomas en una etapa temprana de la vida, como lo fue el caso reportado en este trabajo. El diagnóstico depende del reconocimiento del cuadro clínico y de la exclusión de causas de obstrucción mecánica, el cual debe confirmarse mediante una combinación de estudios manométricos gastrointestinales anormales, hallazgos radiológicos y, cuando es necesario, un examen histológico de una biopsia del intestino afectado. Es importante prestar especial atención en el tratamiento para evitar complicaciones asociadas a la misma patología como la desnutrición o el sobrecrecimiento bacteriano, así como complicaciones asociadas al mismo manejo.

Por ejemplo, en este caso estuvo indicada la nutrición parenteral y, por lo tanto requirió un acceso venoso central. La nutrición parenteral y otras soluciones hiperosmolares, son perjudiciales para las venas periféricas de pequeño calibre y suponen un mayor riesgo de lesión en caso de extravasación, por lo que se administran preferentemente por vía central. Es importante primero evaluar el tipo de DAVC que se utilizará, se tiene que valorar la duración del tratamiento, los requisitos para el acceso vascular, la frecuencia de uso y el riesgo de complicaciones asociadas (Gibson & Bodenham, 2013). Los dispositivos totalmente implantados o puertos, están indicados para el acceso venoso central intermitente a largo plazo. Estos, se asocian con frecuencia a menor tasa de incidencia de fracasos y complicaciones (Ullman et al., 2015), como las infecciones del torrente sanguíneo asociadas a la vía central, que es la infección nosocomial más frecuente en la población pediátrica, la cual provoca un aumento de la duración de la estancia hospitalaria de unos 19 días (Cheshyre et al., 2015), por eso lo importante de colocar un catéter puerto tempranamente.

Por otra parte, la NP proporciona un soporte nutricional en situaciones en las que el suministro de calorías por vía enteral no es posible o no puede cubrir las necesidades del organismo (Cahova et al., 2017). Sin embargo, tiene efectos adversos graves, uno de los cuales es el deterioro de la función hepática. Los factores de riesgo para la enfermedad hepática asociada a la nutrición parenteral en los niños son la falta de taurina, el exceso de calorías (80-100 kcal/kg al día), exceso de lípidos (>3,5 g/kg/día, principalmente ácidos grasos omega-6), fitoesteroles, inflamación intestinal, infecciones secundarias a la sonda y la ausencia de la válvula ileocecal (Beath & Kelly, 2016). La clave para prevenirlo está en la detección temprana de la disfunción hepática mediante un seguimiento específico.

Una yeyunostomía puede utilizarse para la alimentación enteral por goteo continuo, así como para la descompresión intestinal y mejorar los síntomas de los pacientes. La colocación de una sonda de alimentación más distal al ligamento de Treitz minimiza el riesgo de reflujo gastroesofágico y aspiración bronquial en comparación con una sonda gástrica (Allen et al., 2002). La yeyunostomía puede realizarse mediante varias técnicas (laparatomía, endoscópica y laparoscópica) (Tapia et al., 1999). La selección del mejor procedimiento quirúrgico depende del tiempo que se necesitará la nutrición enteral, la evaluación de los riesgos de aspiración, el estado general del paciente, y sobre todo, la experiencia del cirujano (Minard, 2015). La única contraindicación absoluta para una yeyunostomía es la obstrucción intestinal. Existen complicaciones, y estas se dividen en mecánicas (dislocación, obstrucción o migración del tubo, abscesos cutáneos o intraabdominales, fistulas enterocutáneas, neumatosis, oclusión e isquemia intestinal) (Witzel-t-tube & David, n.d.), infecciosas (neumonía por aspiración y contaminación de la dieta) (Jacobs et al., 1990), gastrointestinales (diarrea, distensión abdominal, cólico, estreñimiento, náusea y vómito) y metabólicas (hiperglicemia, hipokalemia, desequilibrio electrolítico, hipofostatemia e hipomagnesemia), estas últimas secundarias a una selección inadecuada del régimen nutricional (Hill et al., 1991). Las tasas de complicaciones técnicas de la yeyunostomía longitudinal de Witzel es de 2.1% de mortalidad (Tapia et al., 1999).

El papel fundamental en este caso fueron la vías de acceso para drenaje, sobretodo del gas que infiltraba las paredes intestinales y que favorecía a disminuir aún mas la motilidad. El dejar en chimenea la sonda y el alternarlo con irrigaciones por ileostomía y colónicas.

Los resultados obtenidos en este nuevo caso confirman la importancia del aparato contráctil del músculo liso en los trastornos de la motilidad gastrointestinal. Una mayor definición del espectro fenotípico asociado a las variantes causantes de ACTG2 en series más amplias de POIC (Matera et al., 2016) mejorará el diagnóstico y nuestra comprensión del pronóstico de la enfermedad.

## **CONCLUSIÓN**

La POIC es una enfermedad que tiene una alta mortalidad y morbilidad, la cual sigue siendo un reto para los médicos debido a su complejidad, heterogeneidad, historia natural y resultados. Es importante conocer los principales objetivos del tratamiento los cuales se basan en el apoyo nutricional, el manejo adecuado de líquidos y electrolitos, los antibióticos para las infecciones y el sobrecrecimiento bacteriano, el control de los síntomas y así evitar posibles complicaciones. El conocer una nueva variante de la mutación del gen ACTG2 es importante para aprender un poco más del espectro fenotípico asociado a dicha patología y con esto mejorar el diagnóstico y nuestra comprensión del pronóstico de la enfermedad.

## **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

- Abell, T. L., Camilleri, M., DiMagno, E. P., Hench, V. S., Zinsmeister, A. R., & Malagelada, J. R. (1991). Long-term efficacy of oral cisapride in symptomatic upper gut dysmotility. *Digestive Diseases and Sciences*, 36(5), 616–620. <https://doi.org/10.1007/BF01297028>
- Allen, J. W., Ali, A., Wo, J., Bumpous, J. M., & Cacchione, R. N. (2002). Totally laparoscopic feeding jejunostomy. *Surgical Endoscopy and Other Interventional Techniques*, 16(12), 1802–1805. <https://doi.org/10.1007/s00464-001-9125-3>

- Amiot, A., Tchikviladzé, M., Joly, F., Slama, A., Hatem, D. C., Jardel, C., Messing, B., & Lombès, A. (2009). Frequency of Mitochondrial Defects in Patients With Chronic Intestinal Pseudo-Obstruction. *Gastroenterology*, *137*(1), 101–109. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.03.054>
- Assia Batzir, N., Kishor Bhagwat, P., Larson, A., Coban Akdemir, Z., Bağlaj, M., Bofferding, L., Bosanko, K. B., Bouassida, S., Callewaert, B., Cannon, A., Enchautegui Colon, Y., Garnica, A. D., Harr, M. H., Heck, S., Hurst, A. C. E., Jhangiani, S. N., Isidor, B., Littlejohn, R. O., Liu, P., ... Wangler, M. F. (2020). Recurrent arginine substitutions in the ACTG2 gene are the primary driver of disease burden and severity in visceral myopathy. *Human Mutation*, *41*(3), 641–654. <https://doi.org/10.1002/humu.23960>
- Attar, A., Kuoch, V., Ducreux, M., Benamouzig, R., & Malka, D. (2005). Simultaneous decompression colonoscopy and radiologic G-tube insertion in a patient with megacolon because of chronic colonic pseudo-obstruction. *Gastrointestinal Endoscopy*, *62*(6), 975–976. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2005.06.058>
- Beath, S. V., & Kelly, D. A. (2016). Total Parenteral Nutrition-Induced Cholestasis. Prevention and Management. *Clinics in Liver Disease*, *20*(1), 159–176. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2015.08.009>
- Bernardi, M. P., Warriar, S., Lynch, A. C., & Heriot, A. G. (2015). Acute and chronic pseudo-obstruction: A current update. *ANZ Journal of Surgery*, *85*(10), 709–714. <https://doi.org/10.1111/ans.13148>
- Bond, G. J., & Reyes, J. D. (2004). Intestinal transplantation for total/near-total aganglionosis and intestinal pseudo-obstruction. *Seminars in Pediatric Surgery*, *13*(4), 286–292. <https://doi.org/10.1053/j.sempedsurg.2004.10.016>
- Bonora, E., Bianco, F., Cordeddu, L., Bamshad, M., Francescato, L., Dowless, D., Stanghellini, V., Cogliandro, R. F., Lindberg, G., Mungan, Z., Cefle, K., Ozcelik, T., Palanduz, S., Ozturk, S., Gedikbasi, A., Gori, A., Pippucci, T., Graziano, C., Volta, U., ... De Giorgio, R. (2015). Mutations in RAD21 disrupt regulation of apob in patients with chronic intestinal pseudo-obstruction. *Gastroenterology*, *148*(4), 771–782.e11. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.12.034>
- Bott, L., Boute, O., Mention, K., Vinchon, M., Boman, F., & Gottrand, F. (2004).

- Congenital idiopathic intestinal pseudo-obstruction and hydrocephalus with stenosis of the aqueduct of sylvius. *American Journal of Medical Genetics*, 130 A(1), 84–87. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.30793>
- Cahova, M., Bratova, M., & Wohl, P. (2017). Parenteral nutrition-associated liver disease: The role of the gut microbiota. *Nutrients*, 9(9), 1–19. <https://doi.org/10.3390/nu9090987>
- Camilleri, M., Parkman, H. P., Shafi, M. A., Abell, T. L., & Gerson, L. (2013). Clinical guideline: Management of gastroparesis. *American Journal of Gastroenterology*, 108(1), 18–37. <https://doi.org/10.1038/ajg.2012.373>
- Chesshyre, E., Goff, Z., Bowen, A., & Carapetis, J. (2015). The prevention, diagnosis and management of central venous line infections in children. *Journal of Infection*, 71(S1), S59–S75. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2015.04.029>
- Chetaille, P., Preuss, C., Burkhard, S., Côté, J. M., Houde, C., Castilloux, J., Piché, J., Gosset, N., Leclerc, S., Wünnemann, F., Thibeault, M., Gagnon, C., Galli, A., Tuck, E., Hickson, G. R., Amine, N. El, Boufaied, I., Lemyre, E., De Santa Barbara, P., ... Andelfinger, G. (2014). Mutations in SGOL1 cause a novel cohesinopathy affecting heart and gut rhythm. *Nature Genetics*, 46(11), 1245–1248. <https://doi.org/10.1038/ng.3113>
- Cogliandro, R. F., Antonucci, A., De Giorgio, R., Barbara, G., Cremon, C., Cogliandro, L., Frisoni, C., Pezzilli, R., Morselli-Labate, A. M., Corinaldesi, R., & Stanghellini, V. (2011). Patient-reported outcomes and gut dysmotility in functional gastrointestinal disorders. *Neurogastroenterology and Motility*, 23(12), 1084–1091. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2011.01783.x>
- Connor, F. L., & Di Lorenzo, C. (2006). Chronic intestinal pseudo-obstruction: Assessment and management. *Gastroenterology*, 130(2 SUPPL.), 29–36. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2005.06.081>
- Costa, C. M., Sánchez, C. B., & López, A. M. (2011). *Nutrición Indicaciones y técnicas*.
- De Giorgio, R., Sarnelli, G., Corinaldesi, R., & Stanghellini, V. (2004). Advances in our understanding of the pathology of chronic intestinal pseudo-obstruction. *Gut*, 53(11), 1549–1552. <https://doi.org/10.1136/gut.2004.043968>
- De Giorgio, Roberto, Cogliandro, R. F., Barbara, G., Corinaldesi, R., & Stanghellini, V.

- (2011). Chronic Intestinal Pseudo-Obstruction: Clinical Features, Diagnosis, and Therapy. In *Gastroenterology Clinics of North America* (Vol. 40, Issue 4, pp. 787–807). W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2011.09.005>
- Di Lorenzo, C., Flores, A. F., Buie, T., & Hyman, P. E. (1995). Intestinal motility and jejunal feeding in children with chronic intestinal pseudo-obstruction. *Gastroenterology*, *108*(5), 1379–1385. [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(95\)90685-1](https://doi.org/10.1016/0016-5085(95)90685-1)
- Di Nardo, G., Di Lorenzo, C., Lauro, A., Stanghellini, V., Thapar, N., Karunaratne, T. B., Volta, U., & De Giorgio, R. (2017). Chronic intestinal pseudo-obstruction in children and adults: diagnosis and therapeutic options. *Neurogastroenterology and Motility*, *29*(1), 1–13. <https://doi.org/10.1111/nmo.12945>
- Di Nardo, G., Karunaratne, T. B., Frediani, S., & De Giorgio, R. (2017). Chronic intestinal pseudo-obstruction: Progress in management? *Neurogastroenterology and Motility*, *29*(12). <https://doi.org/10.1111/nmo.13231>
- Downes, T. J., Cheruvu, M. S., Karunaratne, T. B., De Giorgio, R., & Farmer, A. D. (2018). Pathophysiology, Diagnosis, and Management of Chronic Intestinal Pseudo-Obstruction. In *Journal of Clinical Gastroenterology* (Vol. 52, Issue 6). <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000001047>
- Edmunds, M. C., Chen, J. D. Z., Soykan, I., Lin, Z., & McCallum, R. W. (1998). Effect of octreotide on gastric and small bowel motility in patients with gastroparesis. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, *12*(2), 167–174. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.1998.00289.x>
- El-Chammas, K., & Sood, M. R. (2018). Chronic Intestinal Pseudo-obstruction. *Clinics in Colon and Rectal Surgery*, *31*(2). <https://doi.org/10.1055/s-0037-1609024>
- Emmanuel, A. V., Shand, A. G., & Kamm, M. A. (2004). Erythromycin for the treatment of chronic intestinal pseudo-obstruction: Description of six cases with a positive response. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, *19*(6), 687–694. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2004.01900.x>
- Faure, C., Goulet, O., Ategbo, S., Breton, A., Tounian, P., Ginies, J. L., Roquelaure, B., Despres, C., Scaillon, M., Maurage, C., Paquot, I., Hermier, M., De Napoli, S., Dabadie, A., Huet, F., Baudon, J. J., & Larchet, M. (1999). Chronic intestinal

- pseudoobstruction syndrome: Clinical analysis, outcome, and prognosis in 105 children. *Digestive Diseases and Sciences*, 44(5), 953–959. <https://doi.org/10.1023/A:1026656513463>
- Gabbard, S. L., & Lacy, B. E. (2013). Chronic intestinal pseudo-obstruction. *Nutrition in Clinical Practice*, 28(3), 307–316. <https://doi.org/10.1177/0884533613485904>
- Gargiulo, A., Auricchio, R., Barone, M. V., Cotugno, G., Reardon, W., Milla, P. J., Ballabio, A., Ciccodicola, A., & Auricchio, A. (2007). Filamin A is mutated in X-linked chronic idiopathic intestinal pseudo-obstruction with central nervous system involvement. *American Journal of Human Genetics*, 80(4), 751–758. <https://doi.org/10.1086/513321>
- Gibson, F., & Bodenham, A. (2013). Misplaced central venous catheters: Applied anatomy and practical management. *British Journal of Anaesthesia*, 110(3), 333–346. <https://doi.org/10.1093/bja/aes497>
- Gilbert, J., & Ibdah, J. A. (2005). Intestinal pseudo-obstruction as a manifestation of impaired mitochondrial fatty acid oxidation. *Medical Hypotheses*, 64(3), 586–589. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2004.07.032>
- Gomez, R., Fernandez, S., Aspirot, A., Punati, J., Skaggs, B., Mousa, H., & Di Lorenzo, C. (2012). Effect of amoxicillin/clavulanate on gastrointestinal motility in children. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 54(6), 780–784. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e31824204e4>
- Heneyke, S., Smith, V. V., Spitz, L., & Milla, P. J. (1999). Chronic intestinal pseudo-obstruction: Treatment and long term follow up of 44 patients. *Archives of Disease in Childhood*, 81(1), 21–27. <https://doi.org/10.1136/adc.81.1.21>
- Herve, M., Gineston, J., & Braillon, A. (1982). *Preliminary Communication METRONIDAZOLE IN PREVENTION OF*. 446–447.
- Hill, D. B., Henderson, L. M., & McClain, C. J. (1991). Osmotic Diarrhea Induced by Sugar-Free Theophylline Solution in Critically Ill Patients. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 15(3), 332–336. <https://doi.org/10.1177/0148607191015003332>
- Hughes, H. K., & Kahl, L. K. (2018). *A Manual for Pediatric House Officers The Harriet Lane Handbook*.

- Jacobs, S., Chang, R. W. S., & Bartlett, F. W. (1990). Continuous Enteral Feeding: A Major Cause of Pneumonia among Ventilated Intensive Care Unit Patients. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 14(4), 353–356. <https://doi.org/10.1177/0148607190014004353>
- Joly, F., Amiot, A., & Messing, B. (2011). Nutritional Support in the Severely Compromised Motility Patient: When and How? *Gastroenterology Clinics of North America*, 40(4), 845–851. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2011.09.010>
- Lara, M. C., Valentino, M. L., Torres-Torronteras, J., Hirano, M., & Martí, R. (2007). Mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy (MNGIE): Biochemical features and therapeutic approaches. *Bioscience Reports*, 27(1–3), 151–163. <https://doi.org/10.1007/s10540-007-9043-2>
- Lehtonen, H. J., Sipponen, T., Tojkander, S., Karikoski, R., Järvinen, H., Laing, N. G., Lappalainen, P., Aaltonen, L. A., & Tuupainen, S. (2012). Segregation of a missense variant in enteric smooth muscle actin  $\gamma$ -2 with autosomal dominant familial visceral myopathy. *Gastroenterology*, 143(6), 1482-1491.e3. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2012.08.045>
- Lida, H., Ohkubo, H., Inamori, M., Nakajima, A., & Sato, H. (2013). Epidemiology and clinical experience of chronic intestinal pseudo-obstruction in japan: A nationwide epidemiologic survey. *Journal of Epidemiology*, 23(4), 288–294. <https://doi.org/10.2188/jea.JE20120173>
- Long, B., Robertson, J., & Koyfman, A. (2019). Emergency Medicine Evaluation and Management of Small Bowel Obstruction: Evidence-Based Recommendations. *Journal of Emergency Medicine*, 56(2), 166–176. <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2018.10.024>
- Lorenzo, C. Di, Reddy, S. N., Villanueva-Meyer, J., Mena, I., Martin, S., & Hyman, P. E. (1991). Cisapride in children with chronic intestinal pseudoobstruction. An acute, double-blind, crossover, placebo-controlled trial. *Gastroenterology*, 101(6), 1564–1570. [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(91\)90393-Y](https://doi.org/10.1016/0016-5085(91)90393-Y)
- Matera, I., Rusmini, M., Guo, Y., Lerone, M., Li, J., Zhang, J., Di Duca, M., Nozza, P., Mosconi, M., Prato, A. P., Martucciello, G., Barabino, A., Morandi, F., De Giorgio, R., Stanghellini, V., Ravazzolo, R., Devoto, M., Hakonarson, H., & Ceccherini, I.

- (2016). Variants of the ACTG2 gene correlate with degree of severity and presence of megacystis in chronic intestinal pseudo-obstruction. *European Journal of Human Genetics*, 24(8), 1211–1215. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2015.275>
- Miller, P., Roy, A., St-Pierre, S., Dagenais, M., Lapointe, R., & Poitras, P. (2000). Motilin receptors in the human antrum. *American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology*, 278(1 41-1), 18–23. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.2000.278.1.g18>
- Minard, G. (2015). *Enteral Access*. 172–182.
- Mousa, H., Hyman, P. E., Cocjin, J., Flores, A. F., & Di Lorenzo, C. (2002). Long-term outcome of congenital intestinal pseudoobstruction. *Digestive Diseases and Sciences*, 47(10), 2298–2305. <https://doi.org/10.1023/A:1020199614102>
- Nurko, S. (2017). Motility Disorders in Children. *Pediatric Clinics of North America*, 64(3), 593–612. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2017.01.011>
- Ohkubo, H., Kessoku, T., Fuyuki, A., Iida, H., Inamori, M., Fujii, T., Kawamura, H., Hata, Y., Manabe, N., Chiba, T., Kwee, T. C., Haruma, K., Matsushashi, N., Nakajima, A., & Takahara, T. (2013). Assessment of small bowel motility in patients with chronic intestinal pseudo-obstruction using cine-MRI. *American Journal of Gastroenterology*, 108(7), 1130–1139. <https://doi.org/10.1038/ajg.2013.57>
- Pakarinen, M. P., Kurvinen, A., Koivusalo, A. I., Ruuska, T., Mäkisalo, H., Jalanko, H., & Rintala, R. J. (2013). Surgical treatment and outcomes of severe pediatric intestinal motility disorders requiring parenteral nutrition. *Journal of Pediatric Surgery*, 48(2), 333–338. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2012.11.010>
- Papadopoulos, T., Abraham, A., Sergelidis, D., & Bitchava, K. (2011). *Original article Ερευνητική*. 2(January), 119–123. <https://doi.org/10.4314/ajcem.v12i3>.
- Pimentel, M. (2009). Review of rifaximin as treatment for SIBO and IBS. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 18(3), 349–358. <https://doi.org/10.1517/13543780902780175>
- Pironi, L., Arends, J., Baxter, J., Bozzetti, F., Peláez, R. B., Cuerda, C., Forbes, A., Gabe, S., Gillanders, L., Holst, M., Jeppesen, P. B., Joly, F., Kelly, D., Klek, S.,

- Irtun, Ø., Olde Damink, S. W., Panisic, M., Rasmussen, H. H., Staun, M., ... Shaffer, J. (2015). ESPEN endorsed recommendations: Definition and classification of intestinal failure in adults. *Clinical Nutrition*, *34*(2), 171–180. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2014.08.017>
- Pironi, L., Sasdelli, A. S., Kirby, D. F., Raheem, S. A., & Corrigan, M. L. (2018). Nutritional Interventions in Chronic Intestinal Pseudoobstruction. *Gastroenterology Clinics of North America*, *47*(1), 209–218. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2017.09.005>
- Rao, A. S., & Camilleri, M. (2010). Review article: Metoclopramide and tardive dyskinesia. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, *31*(1), 11–19. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2009.04189.x>
- Ravenscroft, G., Pannell, S., O'Grady, G., Ong, R., Ee, H. C., Faiz, F., Marns, L., Goel, H., Kumarasinghe, P., Sollis, E., Sivadorai, P., Wilson, M., Magoffin, A., Nightingale, S., Freckmann, M. L., Kirk, E. P., Sachdev, R., Lemberg, D. A., Delatycki, M. B., ... Laing, N. G. (2018). Variants in ACTG2 underlie a substantial number of Australasian patients with primary chronic intestinal pseudo-obstruction. *Neurogastroenterology and Motility*, *30*(9), 1–9. <https://doi.org/10.1111/nmo.13371>
- Singh, V. V., & Toskes, P. P. (2004). Small bowel bacterial overgrowth: Presentation, diagnosis, and treatment. *Current Treatment Options in Gastroenterology*, *7*(1), 19–28. <https://doi.org/10.1007/s11938-004-0022-4>
- Stanghellini, V., Camilleri, M., & Malagelada, J. R. (1987). Chronic idiopathic intestinal pseudo-obstruction: Clinical and intestinal manometric findings. *Gut*, *28*(1), 5–12. <https://doi.org/10.1136/gut.28.1.5>
- Stanghellini, V., Cogliandro, R. F., De Giorgio, R., Barbara, G., Salvioli, B., & Corinaldesi, R. (2007). Chronic intestinal pseudo-obstruction: Manifestations, natural history and management. *Neurogastroenterology and Motility*, *19*(6), 440–452. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2007.00902.x>
- Tapia, J., Murguia, R., Garcia, G., & Monteros, P. E. D. L. (1999). *Jejunostomy: Techniques, Indications, and Complications*. *113*, 596–602.
- Tonini, M., Cipollina, L., Poluzzi, E., Crema, F., Corazza, G. R., & De Ponti, F. (2004).

- Review article: Clinical implications of enteric and central D2 receptor blockade by antidopaminergic gastrointestinal prokinetics. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 19(4), 379–390. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2004.01867.x>
- Ullman, A. J., Marsh, N., Mihala, G., Cooke, M., & Rickard, C. M. (2015). Complications of central venous access devices: A systematic review. *Pediatrics*, 136(5), e1331–e1344. <https://doi.org/10.1542/peds.2015-1507>
- Van Goethem, G., Schwartz, M., Löfgren, A., Dermaut, B., Van Broeckhoven, C., & Vissing, J. (2003). Novel POLG mutations in progressive external ophthalmoplegia mimicking mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy. *European Journal of Human Genetics*, 11(7), 547–549. <https://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5201002>
- Vandenplas, Y., & Cleghorn, G. (2000). A medical position statement: The European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Current Indications for Cisapride. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 31(November), 480–489.
- Verne, G. N., Eaker, E. Y., Hardy, E., & Sninsky, C. A. (1995). Effect of octreotide and erythromycin on idiopathic and scleroderma-associated intestinal pseudoobstruction. *Digestive Diseases and Sciences*, 40(9), 1892–1901. <https://doi.org/10.1007/BF02208652>
- Weimann, A., Braga, M., Carli, F., Higashiguchi, T., Hübner, M., Klek, S., Laviano, A., Ljungqvist, O., Lobo, D. N., Martindale, R., Waitzberg, D. L., Bischoff, S. C., & Singer, P. (2017). ESPEN guideline: Clinical nutrition in surgery. *Clinical Nutrition*, 36(3), 623–650. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2017.02.013>
- Witzel-t-tube, T., & David, B. (n.d.). *Techniques , Materials , Devices*. 326–327.
- Zenzeri, L., Tambucci, R., Quitadamo, P., Giorgio, V., De Giorgio, R., & Di Nardo, G. (2020). Update on chronic intestinal pseudo-obstruction. In *Current Opinion in Gastroenterology* (Vol. 36, Issue 3). <https://doi.org/10.1097/MOG.0000000000000630>