

# Investigación de la pérdida entérica de proteínas en pacientes pediátricos

C. Sierra Salinas<sup>1</sup>, M<sup>a</sup> I. Vicioso Recio<sup>2</sup>, A. Barco Galvez<sup>1</sup>, L. del Rio Mapelli<sup>1</sup>, A. Martinez Valverde<sup>3</sup>

**Resumen.** *Objetivo:* investigar la fuga entérica de proteínas en un grupo de pacientes seleccionados, que frecuentemente pasa desapercibida en el manejo clínico

*Material y métodos:* se incluyen 20 niños sanos (grupo I), 10 pacientes cardiopatas (grupo II) y 20 digestivos (grupo III), con la particularidad de ser pacientes seleccionados al presentar un alto porcentaje de ellos, bien hiperpresión de cavidades derechas y/o alteración linfática, bien inflamación y/o ulceración de la mucosa gastrointestinal. Se realiza el estudio por doble método: excreción fecal de alfa-1-antitripsina y aclaramiento intestinal de alfa-1-antitripsina.

*Resultados:* existe elevada correlación entre ambos métodos ( $r = 0,7542$ ,  $p < 0,001$ ). Se obtienen en el grupo control (grupo I) valores normales para la excreción fecal de alfa-1-antitripsina ( $< 1,6$  mg/g de heces secas) y del aclaramiento ( $< 26,5$  ml/día). Se diagnostica enteropatía pierde proteínas en 60 % de pacientes cardíacos y 35 % de pacientes digestivos si se emplea el método de la excreción fecal de alfa-1-antitripsina, y en 50 % y 40 % respectivamente si se utiliza el aclaramiento. Existe elevada correlación entre el aclaramiento y las cifras de proteínas plasmáticas ( $r = -0,7162$ ,  $p < 0,001$  para albúmina,  $r = -0,5239$ ,  $p < 0,01$  para transferrina,  $r = -0,4609$ ,  $p < 0,05$  para prealbúmina). La línea de regresión cruza la concentración de albúmina de 3 g/dl cuando el aclaramiento es 176 ml/día, similar a la referida en adultos.

*Conclusiones:* se detecta enteropatía pierde proteínas en alta proporción de pacientes cardiopatas y digestivos; existe elevada correlación entre la excreción fecal y el aclaramiento intestinal de alfa-1-antitripsina.

*An Esp Pediatr 1997;47:144-150.*

**Palabras clave:** Enteropatía pierde proteínas; Alfa-1-antitripsina fecal; Aclaramiento de alfa-1-antitripsina.

## INVESTIGATION OF PROTEIN-LOSING ENTEROPATHY IN PEDIATRIC PATIENTS

**Abstract.** *Objective:* Our objective was to investigate enteric loss of proteins in a group of selected patients, which frequently is not taken into account in the clinical management of these patients.

*Patients and methods:* We included 20 healthy children (group I), 10 pediatric patients with heart disease (group II) and 20 pediatric patients with gastrointestinal disease (group III). They were selected because a high percentage of them had high right heart chamber pressure and/or lymphatic anomalies or inflammation and/or ulceration

of the gastrointestinal mucosa. A double study method was performed, including excretion of fecal alpha-1-antitrypsin and intestinal clearance of alpha-1-antitrypsin.

*Results:* A high correlation between both methods ( $r = 0.7542$ ,  $p < 0.001$ ) was found. Normal values were obtained for the excretion of fecal alpha-1-antitrypsin ( $< 1.6$  mg/g of dry feces) and for clearance ( $< 26.5$  ml/day) in group I. Protein-losing enteropathy was diagnosed in 60% of cardiac patients and 35% of patients with gastrointestinal disease when applying the method of fecal alpha-1-antitrypsin excretion and in 50% and 40%, respectively, when using the clearance method. There is a high correlation between the clearance and plasma protein level ( $r = -0.7162$ ,  $p < 0.001$  for albumin,  $r = -0.5239$ ,  $p < 0.01$  for transferrin,  $r = -0.4609$ ,  $p < 0.05$  for prealbumin). The regression line crosses the albumin concentration of 3 g/dl when the clearance is 176 ml/day, a similar result to that seen in adult patients.

*Conclusions:* Protein-losing enteropathy is detected in a high proportion of pediatric patients affected by cardiac or gastrointestinal disease. There is a close correlation between fecal excretion and intestinal clearance of alpha-1-antitrypsin.

**Key words:** Protein losing enteropathy. Faecal alpha-1-antitrypsin. Alpha-1-antitrypsin clearance

## Introducción

El conducto gastrointestinal desarrolla un papel fundamental en la homeostasis de las proteínas plasmáticas, tanto en condiciones de normalidad, como en situaciones patológicas<sup>(1)</sup>. La mayoría de las proteínas séricas sufren una completa proteólisis en la luz intestinal con producción de péptidos y aminoácidos que de ese modo son absorbidos, por lo que muy poca proteína intacta se detecta en heces.

La pérdida entérica de proteínas a la luz intestinal o **enteropatía pierde proteínas (EPP)** constituye una alteración no infrecuente en determinadas enfermedades gastrointestinales y sistémicas. La investigación de esta situación ha estado muy limitada en el campo pediátrico. La determinación de **alfa-1-antitripsina fecal (A-1-ATF)** y mejor aún el **aclaramiento de alfa-1-antitripsina (AC-A-1-AT)** ha supuesto un notable avance en el estudio de la EPP.

Nuestro trabajo pretende los siguientes objetivos:

- Establecer los valores normales para A-1-ATF y AC-A-1-AT y la correlación entre ambas medidas.
- Investigar la presencia de EPP en pacientes con posibilidad de presentarla (cardiopatas y problemas digestivos diversos).
- Relacionar el grado de EPP con los valores séricos de proteínas en función de su tamaño (albúmina, transferrina, prealbúmina, proteína ligada al retinol).

<sup>1</sup>Unidad de Gastroenterología y Nutrición Infantil. <sup>2</sup>Servicio de Bioquímica.

<sup>3</sup>Departamento de Pediatría.

*Correspondencia:* Carlos Sierra Salinas. Unidad de Gastroenterología y Nutrición Infantil. Hospital Materno Infantil. Arroyo de los Angeles s/n. 29012 Málaga.

*Recibido:* Agosto 1996

*Aceptado:* Marzo 1997

Tabla I Diagnóstico de los pacientes cardiopatas

| Grupo | Caso n° | Patología   |
|-------|---------|---|
| II    | 1       | Ventrículo único + transposición grandes vasos          |
|       | 2       | Aurícula única + miocardiopatía                         |
|       | 3       | Coartación de aorta                                     |
|       | 4       | Miocardiopatía 2ª a adriamicina en ganglioneuroblastoma |
|       | 5       | Ostium primum   |
|       | 6       | Comunicación interventricular                           |
|       | 7       | Coartación de aorta                                     |
|       | 8       | Canal atrioventricular                                  |
|       | 9       | Coartación de aorta                                     |
|       | 10      | Truncus I   |

d) Relacionar el grado de EPP con la cifra de albúmina con idea de inferir la tasa de pérdida entérica de proteína que supera la síntesis hepática de albúmina conduciendo al desarrollo de hipoalbuminemia.

### Fisiopatología

La albúmina que se sintetiza en hígado y pasa posteriormente a la circulación sistémica, es una molécula hidrosoluble con un peso molecular de 65.000 daltons y con la función de mantener la presión oncótica plasmática y transportar un variado conjunto de moléculas. El mantenimiento del equilibrio depende del metabolismo, catabolismo y distribución tisular. La albúmina se sintetiza en el hígado a 120-200 mg/kg/día con rango de 180 a 300 mg/kg/día en el primer año<sup>(2)</sup>, siendo el estado nutricional el factor predominante en la síntesis hepática. En un período de 24 horas se degrada el 6-10% del pool plasmático de albúmina, y la pérdida entérica de proteínas es inferior al 10% de la degradación de albúmina, por lo que la mayoría de la albúmina perdida por luz intestinal es a expensas del componente de albúmina plasmática. Los mecanismos básicos para la EPP son:

a) Alteración de los linfáticos intestinales: linfangiectasia intestinal primaria y secundaria (hiperpresión venosa por causa cardíaca, obstrucción orgánica -linfoma, tuberculosis, etc.).

b) Inflamación y/o ulceración de la mucosa gastrointestinal: enfermedad celíaca, gastritis hipertrófica, gastritis por *H. pylori*, gastroenteropatía alérgica, enfermedad inflamatoria intestinal, etc.

El flujo de proteínas a la luz intestinal puede pasar inadvertido en el niño bien nutrido pero será de gran importancia en el paciente previamente malnutrido, de ahí la recomendación de iniciar la realimentación precozmente en el curso de los procesos de gastroenteritis aguda. Si la fuga proteica dobla lo normal aparece hipoproteinemia por ser insuficiente la síntesis hepática de albúmina (150 a 200 mg/kg/día)<sup>(3)</sup>. Se ha descrito EPP en el curso de la diarrea aguda<sup>(4)</sup>; Sarker<sup>(5)</sup> encuentra EPP durante el período de convalecencia del sarampión cuando cursa con diarrea, principalmente si se trata de *Shigella* y *E.coli*. Bhan<sup>(6)</sup> de-

Tabla II Diagnóstico de los pacientes con síntomas digestivos

| Grupo | Caso n° | Patología                                 |
|-------|---------|---|
| III   | 1       | Enfermedad de Crohn                       |
|       | 2       | Enfermedad de Crohn                       |
|       | 3       | Enfermedad de Crohn                       |
|       | 4       | Enfermedad de Crohn                       |
|       | 5       | Enfermedad de Crohn                       |
|       | 6       | Ascitis quílosa                           |
|       | 7       | Fibrosis quística                         |
|       | 8       | Intolerancia a proteínas vacunas          |
|       | 9       | Malnutrición. Reflujo gastroesofágico     |
|       | 10      | Síndrome de intestino irritable           |
|       | 11      | Enfermedad celíaca sin gluten             |
|       | 12      | Síndrome de intestino irritable           |
|       | 13      | Malnutrición. Reflujo gastroesofágico     |
|       | 14      | P. Schönlein-Henoch                       |
|       | 15      | P. Schönlein-Henoch                       |
|       | 16      | Malnutrición. Atresia esofágica corregida |
|       | 17      | Gastroenteritis aguda                     |
|       | 18      | Gastroenteritis aguda                     |
|       | 19      | Fibrosis quística                         |
|       | 20      | Fibrosis quística                         |

muestra incremento de las pérdidas proteicas en los niños con diarrea persistente asociada a patógenos entéricos en relación a los controles asintomáticos y también en algunos sujetos con diarrea prolongada sin etiología infecciosa.

### Métodos de estudio de EPP

La investigación de EPP puede realizarse por dos métodos:

a) Calculando la pérdida proteica determinando la excreción fecal de radioactividad tras la administración endovenosa de una macromolécula marcada, especialmente albúmina-Cr<sup>51</sup> considerándose normal la eliminación menor de 0,7-1% de la dosis empleada<sup>(7)</sup>, equivalente a un aclaramiento de 40-50 ml/día. Este procedimiento universalmente empleado para la demostración de EPP posee numerosos inconvenientes para la aplicación clínica rutinaria: precisa hospitalización, utiliza material radioactivo, requiere prolongada recogida de heces, tiene elevado coste y, además, existe limitada disponibilidad para su empleo; estas desventajas justifican en la práctica la ausencia de investigación de EPP en la clínica asistencial.

b) Determinando la excreción fecal de A-1-AT; este método alternativo ha sido muy bien recibido por los clínicos por su facilidad y fiabilidad. Este test se basa en la utilización de A-1-AT como marcador endógeno en lugar de macromoléculas marcadas. La A-1-AT es una glicoproteína sintetizada por el hígado y explica el 80% de la fracción alfa-1-globulina sérica y alrededor del 4% del contenido total proteico del suero, constituyendo el principal inhibidor de elastasa leucocitaria y de otras proteasas<sup>(8)</sup>. Debido a la actividad antiproteolítica de A-1-AT

Tabla III Datos analíticos del grupo control: Grupo I

| Edad años | Sexo | Alb. g/dl | Trans mg/dl | Pr.L.R mg/dl | Preal. mg/dl | AIATs mg/dl | AIATF mg/g | Peso heces g/d | AC-A-I-AT ml/d |
|-----------|------|-----------|-------------|--------------|--------------|-------------|------------|----------------|----------------|
| 9         | M    | 4,2       | 447         | 3,4          | 21,3         | 301         | 0,08       | 82             | 2,1            |
| 8,8       | M    | 3,9       | 316         | 3,9          | 24,4         | 224         | 0,3        | 136            | 18,2           |
| 0,75      | M    | 3,5       | 215         | 2,2          | 17,8         | 270         | 0,3        | 50             | 5,5            |
| 0,75      | F    | 4,5       | 282         | 2,3          | 18,6         | 188         | 1,1        | 33             | 19,3           |
| 1,5       | M    | 4,0       | 368         | 2,4          | 21,7         | 275         | 0,2        | 32             | 2,3            |
| 8         | M    | 4,3       | 328         | 2,6          | 22,2         | 219         | 0,4        | 92             | 16,8           |
| 1,5       | F    | 4,2       | 375         | 3,7          | 23,9         | 219         | 1,3        | 24             | 14,2           |
| 8         | M    | 4,3       | 279         | 2,4          | 18,6         | 292         | 0,3        | 60             | 6,1            |
| 5         | M    | 4,0       | 338         | 2,6          | 20,1         | 205         | 0,7        | 71             | 24,2           |
| 3,58      | M    | 3,6       | 289         | 1,8          | 15,0         | 228         | 0,7        | 20             | 6,1            |
| 0,16      | M    | 4,1       | 245         | 3,0          | 22,0         | 172         | 0,6        | 8              | 2,7            |
| 10        | F    | 4,8       | 249         | 2,5          | 24,0         | 239         | 0,4        | 93             | 15,5           |
| 3         | M    | 4,2       | 335         | 2,7          | 20,0         | 166         | 0,1        | 38             | 2,2            |
| 0,25      | M    | 3,6       | 253         | 1,6          | 14,3         | 293         | 0,2        | 27             | 1,8            |
| 4,33      | M    | 4,3       | 319         | 2,1          | 15,0         | 268         | 1,6        | 20             | 11,9           |
| 0,25      | M    | 3,8       | 235         | 1,9          | 16,4         | 260         | 1,5        | 28             | 16,1           |
| 1         | M    | 4,0       | 273         | 4,0          | 21,7         | 319         | 0,3        | 46             | 4,3            |
| 1,25      | F    | 3,9       | 245         | 2,7          | 19,0         | 206         | 0,8        | 51             | 19,8           |
| 0,83      | M    | 3,9       | 281         | 3,1          | 18,3         | 166         | 1,4        | 38             | 23,5           |
| 3         | M    | 4,0       | 303         | 2,9          | 19,5         | 271         | 0,6        | 26             | 5,7            |

M = masculino; F = femenino ; Alb.= albúmina ; Trans. = transferrina; Pr.L.R= proteína ligada al retinol ;Preal. = prealbúmina ; AI Ats = A-I-AT sérica; AIATF= A-I-AT fecal; AC-A-I-AT = aclaramiento de A-I-AT

si existe fuga a la luz intestinal va a ser mínimamente digerida por las proteasas intestinales, por lo que es posible su detección en heces. El peso molecular de A-1-AT (54.000 daltons) es similar a la de la albúmina (67.000 daltons) por lo que la excreción de A-1-ATF puede servir como medida de la fuga o exudación de albúmina hacia la luz intestinal<sup>(9)</sup> y más aún si tenemos en cuenta que los alimentos no contienen A-1-AT a excepción de la leche humana por lo cual la A-1-ATF no es un marcador apropiado para la investigación de EPP en los lactantes amamantados pues la A-1-AT se excreta en la leche humana sin evidencia de escape intestinal de proteínas<sup>(10)</sup>.

## Material y métodos

Se incluyen en el estudio 50 niños, 20 sanos (Grupo I) y 30 pacientes (Grupos II y III). Los controles proceden de consultas sin síntomas gastrointestinales en los que no se ha encontrado patología alguna (hermanos sanos de pacientes con fibrosis quística, delgadez constitucional, anorexia) (rango de edad 0,16-10 a) con predominio de varones (16/20). Los pacientes se distribuyen en dos grupos :

Grupo II: cardiopatas, 10 casos (edad 0,25-15 a) (Tabla II).

Grupo III: digestivos, 20 casos (edad 0,16-12,8 a) (Tabla III).

La distribución por sexo es similar en ambos grupos (hombres 6/10 en grupo II y 13/20 en grupo III). Ningún paciente presenta proteinuria ni hemorragia gastrointestinal. En todos los casos se realiza estudio analítico con determinación sérica de: al-

búmina (g/dl), transferrina (mg/dl), prealbúmina (mg/dl), proteína ligada al retinol (mg/dl) y alfa-1-antitripsina (mg/dl). En heces de 24 h se determina el peso (g/día) y alfa-1-antitripsina (mg/g de heces secas). Se calcula aclaramiento intestinal de A-1-AT según fórmula:

$F \times P / S$  donde F es la concentración fecal de A-1-AT en mg/100 g de heces secas, P el peso de las heces de 24 h en g/día, y S el valor de A-1-AT sérica en mg/dl, expresando el resultado final de AC-A-1-AT en ml/día.

Para la medida de la excreción fecal de A-1-AT se toma 0,5 g del total de heces recolectadas durante 24 horas previamente homogeneizadas. Posteriormente se liofilizan y se almacenan a - 200°C hasta su análisis. Descongeladas las muestras, la fracción A-1-AT se extrae según metodología de Crossley y Elliot<sup>(4)</sup> mediante adición al liofilizado de 5 ml de ClNa 0,9% (dilución 1:10), agitadas en un vórtex durante 20 minutos y centrifugadas posteriormente a 6.000 rpm durante 15 minutos. La concentración de A-1-AT se mide en nefelómetro (Analizador Beckman) a partir de un volumen mínimo de 200 µl de sobrenadante y previa realización de curva estandarizada de baja concentración.

**Análisis estadístico:** tras la comprobación de normalidad de las muestras se realiza test de la t de Student. Se calcula el coeficiente de correlación de Pearson así como la ecuación de regresión de las distintas variables. El estudio estadístico se realiza con el paquete estadístico SPSS para PC.

Tabla IV Datos analíticos de los pacientes cardiopatas: Grupo II

| Edad | Sexo | Alb.<br>g/dl | Trans<br>mg/dl | Pr.L.R<br>mg/dl | Preal.<br>mg/dl | AIATs<br>mg/dl | AIATF<br>mg/g | Peso heces<br>g/d | AC-A-1-AT<br>ml/d |
|------|------|--------------|----------------|-----------------|-----------------|----------------|---------------|-------------------|-------------------|
| 12   | F    | 1,5          | 150            | 1,8             | 14,5            | 312            | 20,5          | 72                | 473               |
| 1,16 | M    | 1,8          | 111            | 1,7             | 15,4            | 308            | 7,3           | 60                | 142,2             |
| 0,66 | M    | 2,8          | 103            | 1,2             | 10,3            | 304            | 4,7           | 44                | 68                |
| 15   | M    | 2,2          | 212            | 2,3             | 17,0            | 375            | 2,2           | 171               | 100,3             |
| 6    | M    | 3,8          | 262            | 2,8             | 18,4            | 276            | 1,1           | 92                | 36,6              |
| 0,58 | M    | 3,7          | 275            | 3,3             | 20,3            | 178            | 1,7           | 27                | 25,7              |
| 0,66 | F    | 3,6          | 297            | 2,5             | 17,3            | 232            | 1,0           | 41                | 17,6              |
| 0,25 | M    | 4,4          | 277            | 7,3             | 33,2            | 268            | 2,3           | 1,9               | 1,6               |
| 0,75 | F    | 4,2          | 258            | 1,7             | 13,1            | 301            | 0,8           | 21                | 5,5               |
| 0,33 | F    | 4,4          | 352            | 1,9             | 33,2            | 207            | 0,5           | 6,9               | 1,6               |

M = masculino; F = femenino; Alb.= albúmina ; Trans.= Transferrina; Pr.L.R= Proteína ligada al retinol; Preal.= prealbúmina; AI ATs = A-1-AT sérica; A-1-ATF= A-1-AT fecal; AC-A-1-AT= aclaramiento de A-1-AT

## Resultados

Los datos obtenidos en el grupo control (Tabla III) permiten establecer los valores normales de A-1-ATF (  $0,64 \pm 0,48$ ) y del AC-A-1-AT (  $10,91 \pm 7,80$ ), considerando patológicas las cifras superiores a X + 2 DS (  $> 1,6$  mg/g para A-1-ATF y  $> 26,5$  ml/día para AC-A-1-AT ).

En el grupo de pacientes cardíacos (grupo II) (Tabla IV) la concentración de A-1-ATF es significativamente mayor (  $4,21 \pm 6,09$ ) (  $p < 0,01$ ) así como el valor de AC-A-1-AT (  $87,21 \pm 143,34$ ) (  $p < 0,05$ ) lo que revela una situación de EPP.

En el grupo de pacientes digestivos (grupo III) (Tabla V) la concentración de A-1-ATF es  $2,19 \pm 2,65$  (  $p < 0,01$ ) y el valor de AC-A-1-AT es  $92,26 \pm 144,02$  (  $p < 0,01$ ) con evidente expresión de EPP.

Las diferencias encontradas en los índices de EPP permiten establecer el diagnóstico de EPP en ambos grupos de pacientes (grupos II y III) (Tabla VI) abarcando al 60% de los pacientes cardíacos estudiados y al 35% de los pacientes digestivos investigados si se utiliza el parámetro de A-1-ATF ; si se emplea como marcador de EPP el AC-A-1-AT se llega al diagnóstico en el 50% de los enfermos cardíacos y al 40% de de los pacientes digestivos.

No se aprecia variación significativa en la cifra de A-1-AT sérica entre los distintos grupos (Tabla VI ) aunque sí en el peso de las heces de 24 h (  $p < 0,001$ ) indicando mayor volumen de heces recogidas en 24 horas en el grupo de pacientes digestivos de acuerdo con la situación clínica (enfermedad inflamatoria intestinal, celiaquía, etc.).

Los niveles plasmáticos de albúmina, transferrina, prealbúmina y proteína ligada al retinol (Tabla VII) manifiestan cifras inferiores de albúmina y transferrina en los pacientes (grupos II y III) en comparación con el grupo control (grupo I) con diferencia significativa (  $p < 0,01$ ) aunque no así para la prealbúmina y proteína ligada al retinol.

La correlación entre A-1-ATF y AC-A-1-AT entre los con-

troles y los pacientes cardíacos (grupo II) (Tabla VIII) es altamente significativa (  $r = 0,9808$ ,  $p < 0,001$ ) así como entre AC-1-AT y albúmina (  $r = - 0,7943$ ,  $p < 0,01$ ); las demás relaciones entre AC-A-1-AT y transferrina, prealbúmina y proteína ligada al retinol no son significativas.

La correlación entre A-1-ATF y AC-A-1-AT para el grupo de pacientes digestivos (grupo III) (Tabla VIII ) es significativa (  $r = 0,6387$ ,  $p < 0,01$ ); también se aprecia relación muy significativa entre AC-A-1-AT y albúmina (  $r = - 0,6906$ ,  $p < 0,001$ ), y entre transferrina y AC-A-1-AT (  $r = - 0,5158$ ,  $p < 0,01$ ); no existe relación para la prealbúmina y proteína ligada al retinol.

Cuando se estudia la correlación para el total de pacientes (grupos II y III) (Tabla VIII ) se obtiene los siguientes resultados:

- Relación muy significativa entre A-1-ATF y AC-A-1-AT (  $r = 0,7252$ ,  $p < 0,001$ ).
- Relación muy significativa entre AC-A-1-AT y albúmina (  $r = - 0,7162$ ,  $p < 0,001$ ).
- Relación significativa entre AC-A-1-AT y transferrina (  $r = - 0,5240$ ,  $p < 0,01$ ).
- Relación significativa entre AC-A-AT y prealbúmina (  $r = - 0,4555$ ,  $p < 0,01$ ).
- No existe diferencia para la proteína ligada al retinol.

## Discusión

La medida de EPP por la determinación de A-1-ATF se ha comprobado útil como test de investigación en los pacientes que hemos estudiado, detectando EPP en 60% de enfermos cardíacos y 35% de pacientes digestivos y por medio del AC-A-AT el porcentaje de EPP es similar (50% y 40%), por lo que puede afirmarse que ambos métodos son fiables. Se considera muy apropiada la relación de EPP por aclaramiento de albúmina-Cr<sup>51</sup> con el aclaramiento de A-1-AT<sup>(11)</sup> por lo que puede asegurarse la validez del método de A-1-ATF que en nuestro estudio alcanza una correlación altamente significativa (  $r = 0,7542$ ,  $p < 0,001$ ) con el

Tabla V Datos analíticos de los pacientes con síntomas digestivos: Grupo III

| Edad años | Sexo | Alb. g/dl | Trans mg/dl | Pr.L.R mg/dl | Preal. mg/dl | AIATs mg/dl | AIATF mg/g | Peso heces g/d | AC-A-I-AT ml/d |
|-----------|------|-----------|-------------|--------------|--------------|-------------|------------|----------------|----------------|
| 8         | F    | 2,5       | 145         | 2,3          | 12,2         | 293         | 1,6        | 271            | 147,9          |
| 8,5       | F    | 2,3       | 203         | 2,1          | 11,2         | 184         | 3,5        | 315            | 376            |
| 10        | M    | 2,9       | 180         | 1,8          | 12,4         | 290         | 5,0        | 200            | 344,8          |
| 11        | M    | 3,1       | 200         | 2,7          | 16,9         | 320         | 1,5        | 140            | 65,6           |
| 12        | M    | 1,8       | 170         | 1,5          | 10,8         | 311         | 7,0        | 220            | 495,1          |
| 0,8       | M    | 2,3       | 193         | 2,9          | 13,0         | 265         | 10,0       | 38             | 143,3          |
| 4         | M    | 3,7       | 328         | 1,5          | 16,0         | 277         | 0,3        | 237            | 25,6           |
| 0,66      | M    | 3,9       | 325         | 3,9          | 25,0         | 159         | 2,3        | 60             | 86,7           |
| 0,75      | F    | 3,8       | 260         | 3,3          | 16,7         | 301         | 0,6        | 128            | 25,5           |
| 12        | M    | 4,1       | 244         | 2,5          | 18,8         | 400         | 0,6        | 155            | 23,2           |
| 12        | M    | 4,3       | 281         | 3,1          | 23,0         | 228         | 1,2        | 91             | 47,8           |
| 1,5       | F    | 3,7       | 283         | 2,4          | 23,4         | 205         | 2,1        | 14             | 14,3           |
| 0,16      | F    | 3,0       | 140         | 1,3          | 11,2         | 429         | 5,0        | 12             | 13,9           |
| 12,8      | M    | 4,5       | 261         | 4,1          | 30,6         | 331         | 0,1        | 76             | 2,2            |
| 6         | M    | 4,8       | 283         | 3,1          | 27,0         | 246         | 0,1        | 54             | 2,1            |
| 0,58      | M    | 4,8       | 235         | 4,2          | 26,1         | 204         | 0,9        | 19             | 8,3            |
| 0,87      | F    | 4,2       | 257         | 2,3          | 18,9         | 195         | 0,5        | 28             | 7,1            |
| 0,87      | F    | 4,5       | 281         | 2,7          | 18,7         | 214         | 0,6        | 15             | 4,2            |
| 0,47      | M    | 3,9       | 276         | 3,4          | 21,1         | 205         | 0,1        | 33,5           | 1,6            |
| 9,25      | M    | 2,2       | 219         | 0,8          | 7,5          | 389         | 0,9        | 44             | 10,1           |

M = masculino; F = femenino; Alb.= albúmina; Trans.= transferrina; Pr.L.R. = proteína ligada al retinol; Preal.= prealbúmina; AI ATs = A-I-AT sérica; A-I-ATF= A-I-AT fecal; AC-A-I-AT= aclaramiento de A-I-AT

Tabla VI Diferencias entre los grupos

|                            | Grupo I        | Grupo II         | Grupo III          |
|----------------------------|----------------|------------------|--------------------|
| Edad (años)                | 3,56 ± 3,39    | 3,73 ± 5,46      | 5,61 ± 4,95        |
| Peso heces g/d             | 48,75 ± 31,86  | 53,68 ± 50,01    | 107,52 ± 95,36 *** |
| A-1-AT sérica mg/dl        | 239,05 ± 46,80 | 276,10 ± 57,63   | 272,30 ± 75,99     |
| A-1-AT fecal mg/g de heces | 0,64 ± 0,48    | 4,21 ± 6,09 **   | 2,19 ± 2,65 **     |
| Aclaramiento A-1-AT ml/d   | 10,91 ± 7,80   | 87,21 ± 143,34 * | 92,26 ± 144,02 **  |

Comparación de los grupos II y III con el grupo I

\* p < 0,05; \*\* p < 0,01; \*\*\* p < 0,001

aclaramiento de A-1-AT que, a su vez es paralelo al aclaramiento de albúmina.

Los valores de normalidad para A-1-ATF (< 1,6 mg/g de heces secas correspondiente a X + 2 DS) están en el rango de lo referido por otros autores<sup>(4,12-14)</sup>. Encontramos diferencia en la cifra normal de aclaramiento de A-1-AT (< 26,5 ml/día correspondiente a X + 2 DS) superior a la expresada en otros trabajos<sup>(7,11)</sup> y más acorde con la descrita por Sarker<sup>(5)</sup> (< 20 ml/día) probablemente por las variaciones en los procedimientos de extracción de A-1-AT fecal según el método empleado.

Tabla VII Valores de las proteínas plasmáticas en los grupos control y pacientes

|                                   | Grupo I        | Grupo II       | Grupo III      |
|-----------------------------------|----------------|----------------|----------------|
| Albúmina, g/dl                    | 4,05 ± 0,31    | 3,24 ± 1,08    | 3,51 ± 0,93    |
| Transferrina, mg/dl               | 298,75 ± 56,28 | 229,70 ± 83,28 | 238,20 ± 55,04 |
| Prealbúmina, mg/dl                | 19,69 ± 3,02   | 19,27 ± 7,85   | 18,02 ± 6,37   |
| Proteína ligada al retinol, mg/dl | 2,69 ± 0,67    | 2,65 ± 1,74    | 2,59 ± 0,93    |

No debe sorprender el hallazgo de EPP en el grupo de pacientes cardíacos pues clásicamente se ha descrito en lesiones cardíacas como insuficiencia cardíaca<sup>(15)</sup> y pericarditis constrictiva<sup>(16)</sup> por incremento en la presión linfática. Frecuentemente los pacientes intervenidos por técnica de Fontan desarrollan EPP<sup>(17-19)</sup> probablemente por aumento en la presión diastólica en aurícula derecha<sup>(20)</sup>. Determinados agentes quimioterápicos pueden dañar directamente las estructuras linfáticas<sup>(21)</sup>. Los tres pacientes con mayor grado de EPP en nuestro estudio corresponden a cardiopatía tipo ventrículo único y transposición de grandes vasos intervenido por técnica de Fontan, miocardiopatía y por efecto tóxico secundario a adriamicina; en estos casos el aclaramiento de A-1-AT es muy elevado (473-142,2-100,3 ml/día)

Tabla VIII Correlaciones entre los grupos

|   | Grupos I-II              | Grupos I-III              | Grupos I-(II+III)         |
|---|--------------------------|---------------------------|---------------------------|
| A-1-AT fecal /<br>Aclaramiento de<br>A-1-AT               | r = 0,9808<br>p < 0,001  | r = 0,6387<br>p < 0,01    | r = 0,7542<br>p < 0,001   |
| Albúmina /<br>Aclaramiento<br>A-1-AT                      | r = - 0,7943<br>p < 0,01 | r = - 0,6906<br>p < 0,001 | r = - 0,7162<br>p < 0,001 |
| Transferrina /<br>Aclaramiento<br>A-1-AT                  | ns                       | ns                        | r = - 0,5239<br>p < 0,01  |
| Prealbúmina /<br>Aclaramiento<br>A-1-AT                   | ns                       | ns                        | r = - 0,4609<br>p < 0,05  |
| Proteína ligada<br>al retinol /<br>Aclaramiento<br>A-1-AT | ns                       | ns                        | ns                        |

ns: no significativo

y con traducción plasmática en hipoalbuminemia (1,5-1,8-2,2 g/dl) por la exagerada pérdida entérica de proteínas.

En el grupo de pacientes digestivos también se comprueba EPP. Son frecuentes los desórdenes gastrointestinales que cursan con EPP. Se ha constatado pérdida entérica de proteínas en procesos de gastroenteritis por *Salmonella*<sup>(22)</sup>, *Giardia*<sup>(23)</sup> y *Strongyloides stercoralis*<sup>(24)</sup>. En los dos pacientes incluidos en este grupo con gastroenteritis aguda y con coprocultivo negativo no se constata EPP. Thomas<sup>(13)</sup> no encuentra diferencias en la excreción fecal de A-1-AT entre los niños normales y aquellos con gastroenteritis aguda autolimitada como ocurre en nuestros casos. Un cierto número de procesos malabsortivos se asocia con EPP, como las enteropatías sensibles a proteína de leche de vaca y soja<sup>(25,26)</sup>. El paciente diagnosticado de intolerancia a proteínas de leche de vaca presenta EPP (aclaramiento A-1-AT de 86,7 ml/día). La enfermedad celíaca activa resulta en un aumento de la excreción fecal de A-1-AT<sup>(13,27)</sup> y se propone la posibilidad de monitorizar la concentración de A-1-ATF para investigar la ingesta y retirada de gluten en la dieta; en nuestro paciente sometido a dieta sin gluten se detecta un discreto aumento del AC-A-1-AT (47,8 ml/día) y quizás pueda reflejar transgresión dietética, - hecho no comprobado-. Está bien documentada la asociación de EPP y enfermedad inflamatoria intestinal<sup>(28,29)</sup> y se ha demostrado la existencia de correlación entre la severidad de la enfermedad y la excreción de A-1-ATF<sup>(29)</sup>. En todos los enfermos de Crohn que se incluyen en el grupo de pacientes digestivos se demuestra importante pérdida entérica de proteínas (rango 65,6 a 495,1 ml/día) y puede constituir un factor importante en la producción de hipoalbuminemia presente en todos ellos.

En el resto de los enfermos que componen este grupo (síndrome de intestino irritable, malnutrición y fibrosis quística) no

existen datos de EPP probablemente por pertenecer a patologías que no conducen a pérdida entérica de proteínas. En el único paciente con trastorno linfático primitivo que cursa con ascitis quilosa y linfedema se revela una severa EPP (A-1-ATF: 10 mg/g; AC-A-1-AT: 143,3 ml/día).

Nos ha interesado el estudio para determinar la correlación entre el aclaramiento A-1-AT y la concentración sérica de albúmina. En el grupo de pacientes cardíacos la correlación entre el aclaramiento A-1-AT y la concentración de albúmina es significativa (r = - 0,7943, p < 0,01) y más aún en el grupo de pacientes digestivos (r = - 0,6906, p < 0,001). Si se considera el total de pacientes se comprueba una alta correlación entre aclaramiento A-1-AT y la concentración de albúmina (r = - 0,7162, p < 0,001), lo que significa que a mayor aclaramiento de A-1-AT (mayor grado de EPP) menor es la concentración sérica de albúmina. La línea de regresión cruza la concentración de albúmina de 3 g/dl cuando el aclaramiento de A-1-AT es 176 ml/día similar a la referida en adultos<sup>(30)</sup>. Asumiendo que el aclaramiento de A-1-AT se aproxima al de la albúmina por similitud en su peso molecular, nuestros resultados sugieren que una pérdida entérica de 5,28 g de albúmina por día (176 ml plasma x 30 g/L de albúmina), se asocia con un descenso en el nivel de albúmina sérica a 3 g/dl. La pérdida entérica de 5,28 g de albúmina/día que corresponde al 40% de la síntesis hepática del adulto, supera la capacidad de producción en el paciente pediátrico y probablemente también en el adulto pues la tasa de síntesis hepática es de 120-200 mg/kg/día y aumenta a 180-300 mg/kg/día durante el primer año de vida<sup>(2)</sup>. La correlación entre la fuga de proteínas a nivel intestinal y el aclaramiento A-1-AT es dependiente del tamaño molecular y por tanto de la vida media: es mayor para las de vida media larga (albúmina 21 días) (p < 0,001), y menor para la transferrina (vida media 12 días) (p < 0,01) y prealbúmina (vida media 2 días) (p < 0,05), no apreciándose relación entre el aclaramiento de A-1-AT y la proteína ligada al retinol probablemente por su menor tamaño molecular y vida media (12 horas).

## Conclusiones

1. La enteropatía pierde proteínas ocurre con frecuencia en pacientes con problemas cardíacos, y en variados trastornos gastrointestinales.

2. La investigación de la enteropatía pierde proteínas puede efectuarse por la cuantificación de la concentración fecal de alfa-1-antitripsina o por el aclaramiento intestinal de alfa-1-antitripsina, comprobando una elevada correlación entre ambos métodos.

3. La correlación entre albúmina sérica y aclaramiento de alfa-1-antitripsina es altamente significativa y de carácter negativo, es decir que a mayor grado de pérdida entérica de proteínas corresponde menor concentración sérica de albúmina. Asumiendo que el aclaramiento de alfa-1-antitripsina se aproxima al de la albúmina por similitud en su peso molecular, se puede afirmar que la pérdida de 5,28 g de albúmina por día (176 ml plasma x 30 g/L de albúmina), comporta un descenso en el

nivel de albúmina sérica a 3 g/dl, al superar la capacidad de síntesis hepática.

4. La investigación de la alfa-1-antitripsina fecal y su aclaramiento no se efectúan aún de forma rutinaria por lo que pasa desapercibida la existencia de enteropatía pierde proteínas en la mayoría de los casos. La facilidad y disponibilidad del método permite el diagnóstico de la enteropatía pierde proteínas de un modo fiable.

## Bibliografía

- 1 Waldmann TA. Gastroenteropatías proteinorricas. En: Bockus, Gastroenterología, 4ª edición española. Saunders. Filadelfia, 1987, 1999-2000.
- 2 Rothschild MA, Oratz M, Schreiber SS. Albumin synthesis. *N Engl J Med* 1972; **284**:748-757.
- 3 Krasilnikoff PA, Andersen SB, Rossing N. Albumin metabolism in normal children. In: Peeters H ed. Protides of the biological fluids. Elsevier, Amsterdam, 1966:315-317.
- 4 Mäki M, Harmoinen A, Vesikari T, Visakorpi JK. Faecal excretion of alpha-1-antitrypsin in acute diarrhoea. *Arch Dis Child* 1982; **57**:154-156.
- 5 Sarker SA, Wahed MA, Rahaman MM, Alam AN, Islam A, Jahan F. Persistent protein losing enteropathy in post measles diarrhoea. *Arch Dis Child*, 1986; **61**:739-743.
- 6 Bhan MK, Khoshoo V, Chowdhary D, et al. Increased faecal alpha-1-antitrypsin excretion in children with persistent diarrhoea associated with enteric pathogens. *Acta Paediatr Scand*, 1989; **78**:265-267.
- 7 Hill RE, Comm MB, Herez A et al. Faecal clearance of alpha-1-antitrypsin: a reliable measure of enteric protein loss in children. *J Pediatr* 1981; **99**:416-418.
- 8 Brantly M, Nukiwa T, Cristal RG. Molecular basis of alpha-1-antitrypsin deficiency. *Am J Med* 1988; **84**:6A:13-21.
- 9 Buffone JG, Shulman JR. Characterization and evaluation of immunochemical methods for the measurement of fecal alpha-1-antitrypsin. *Am J Clin Pathol*, 1985; **83**:326-330.
- 10 Davidson LA, Lönnerdal B. Faecal alpha-1-antitrypsin in breast-fed infants is derived from human milk and is not indicative of enteric protein loss. *Acta Paediatr Scand* 1990; **79**:137-141.
- 11 Florent C, L' Hirondel C, Desmazes C, Aymes C, Bernier JJ. Intestinal clearance of alpha-1-antitrypsin. A sensitive method for the detection of protein-losing enteropathy. *Gastroenterology* 1981; **81**:777-780.
- 12 Crossley JR, Elliot RB. Simple method for diagnosing protein losing enteropathy. *Br Med J* 1977; **2**:428-429.
- 13 Thomas DW, Sinatra FR, Merritt RJ. Random fecal alpha-1-antitrypsin concentration in children with gastrointestinal disease. *Gastroenterology* 1981; **80**:776-782.
- 14 Magazzu G, Jacono G, Pasquale GD, et al. Reliability and usefulness of random fecal alpha-1-antitrypsin concentration: further simplification of the method. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1985; **4**:416-418.
- 15 Davidson JD, Waldmann TA, Goodman DS, Gordon RS. Protein-losing gastroenteropathy in congestive heart-failure. *Lancet* 1961; **i**:899-902.
- 16 Nelson DL, Blaese RM, Strober W, et al. Constrictive pericarditis, intestinal lymphangiectasia, and reversible immunologic deficiency. *J Pediatr* 1975; **86**:548-554.
- 17 Mulberg AE, Piccoli DA, Murphy JD, Norwood WI Severe enteric protein loss causes hypoproteinemia and hypogammaglobulinemia following the modified Fontan procedure (abstr). *Circulation* 1989; **10**:II-489.
- 18 Hill DJ, Feldt RH, Porter CJ, Puga FJ, Danielson GK, Perrault J. Protein losing enteropathy after Fontan operation: a preliminary report (abstr) *Circulation* 1989; **80**:II-490.
- 19 Rychik J, Piccoli DA, Barber G. Usefulness of corticosteroid therapy for protein-losing enteropathy after the Fontan procedure. *Am J Card* 1991; **68**:819-821.
- 20 Itoi K, Sasaki T, Sawai T, et al. Protein-losing gastroenteropathy in association with immune deposits in gastrointestinal mucosal capillaries. *Am J Gastroenterol* 1989; **84**:187-191.
- 21 Rao SSC, Dundas S, Holdsworth CD. Intestinal lymphangiectasia secondary to radiotherapy and chemotherapy. *Dig Dis Sci* 1987; **32**:939-942.
- 22 Jeffries GH, Holman HR, Sleidenger MH. Plasma proteins and the gastrointestinal tract. *N Engl J Med* 1962; **266**:652-660.
- 23 Sutton DL, Kamath KR. Giardiasis with protein-losing enteropathy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1985; **4**:56-59.
- 24 Sullivan PB, Lunn PG, Northrop-Clewes CA, Farthing MJG. Parasitic infection of the gut and protein-losing enteropathy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1992; **15**:404-407.
- 25 Powell GK. Milk and soy-induced enterocolitis of infancy. *J Pediatr* 1978; **93**:553-560.
- 26 Katz AJ, Twarog FJ, Zeiger RS, et al. Milk-sensitive and eosinophilic gastroenteropathy: similar clinical features with contrasting mechanisms and clinical course. *J Allergy Clin Immunol* 1984; **74**:72-78.
- 27 Catassi C, Cardinali E, D' Angelo G, Coppa G, Giorgi PL. Reliability of random fecal alpha-1-antitrypsin determination on nondried stools. *J Pediatr* 1986; **109**:500-502.
- 28 Thomas DW, Sinatra FR, Merritt RJ. Fecal a1-antitrypsin excretion in young people with Crohn's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1983; **2**:491-496.
- 29 Grill BB, Hillemeier AC, Gryboski JD. Fecal a1-antitrypsin clearance in patients with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1984; **3**:56-61.
- 30 Strygler B, Nicar MJ, Santangelo WC, Porter JL, Fordtran JS. Alpha-1-antitrypsin excretion in stool in normal subjects and in patients with gastrointestinal disorders. *Gastroenterology* 1990; **99**:130-1387.