

M. González Ipiña\*, I. González Casado\*,  
M.I. Martín Delgado\*, L. Lassaletta  
Garbayo\*\*, R. Gracia Bouthelier\*

*An Esp Pediatr 1998;48:178-180.*

### Introducción

El síndrome de intestino corto (SIC) se define por una longitud de intestino delgado (ID) menor del 35%, que ocasiona pérdida de líquidos y electrolitos, malabsorción y malnutrición secundaria. Las causas de SIC congénito incluyen íleo meconial, atresia yeyunoileal, gastrosquisis y vólvulos. La incidencia de atresia yeyunoileal es 1/5.000 recién nacidos vivos, resultando de una necrosis isquémica o una alteración del desarrollo embriológico de la arteria mesentérica. La clínica se caracteriza por presencia de vómitos biliosos, distensión abdominal, retraso de evacuación del meconio e ictericia<sup>(1)</sup>. La gravedad depende de la longitud residual y de la presencia o no de válvula ileocecal<sup>(2)</sup>.

El pronóstico del SIC ha mejorado de modo llamativo con el hallazgo de la glutamina como principal nutriente<sup>(3)</sup>, la nutrición parenteral prolongada, nuevas técnicas de modelaje intestinal y la posibilidad de trasplante de intestino delgado<sup>(4)</sup>. Goulet y cols. aportan una supervivencia en niños con menos de 40 cm de ID del 65% frente al 94%, según hayan nacido antes o después de 1980 respectivamente<sup>(5)</sup>.

Las principales causas de morbimortalidad de SIC se asocian a enfermedad hepática progresiva (colecistitis, hipertensión portal, sangrado digestivo), acidosis láctica, osteoporosis severa y peritonitis o sepsis repetidas relacionadas con sobrecrecimiento bacteriano y contaminación del catéter de nutrición parenteral<sup>(6)</sup>.

Presentamos un lactante con SIC congénito con respuesta satisfactoria al tratamiento con hormona de crecimiento (GH). Se trata del primer caso en la infancia de SIC tratado con GH descrito en la literatura.

### Caso clínico

A las 33 semanas de gestación es diagnosticada por ecografía intraútero de posible atresia intestinal. Nace a las 35 semanas con Apgar 8/9, peso de 2.280 g (P25-50) y gran distensión abdominal, aspirándose 20 cc de contenido gástrico bilioso. Tras confirmar el diagnóstico radiológicamente de obstrucción intestinal (Fig. 1), se realiza laparotomía exploradora al 3<sup>er</sup> día, ob-

## Tratamiento con hormona de crecimiento en el síndrome de intestino corto



**Figura 1.** Tránsito digestivo superior. Obsérvese la gran dilatación del marco duodenal por dificultad de paso de contraste.

jetivando un duodeno y yeyuno muy dilatados por importante atresia ileal con válvula ileocecal conservada. Se reseca el segmento atrésico y se efectúa anastomosis laterolateral, con lo que resulta un intestino delgado de 10 cm, que supone un 5% de la longitud del intestino neonatal normal. Ante la mala evolución precisa nueva laparotomía 10 días después por sospecha de obstrucción intestinal, que no se confirma al encontrarse la anastomosis permeable. A los 25 días es remitida a nuestro hospital por continuar sin obtener tolerancia oral ni realizar deposición.

Al mes de vida se realiza remodelaje duodenoyeyunal, consiguiendo aumentar la longitud del intestino delgado a 24 cm. Cinco días después tiene su primera deposición e inicia tolerancia oral con hidrolizado de proteínas a débito continuo a los 15 días. A los 3 1/2 meses se fracciona la alimentación enteral,

\*Servicio de Endocrinología Pediátrica, \*\*Servicio de Cirugía Infantil.

Hospital "La Paz". Madrid.

Correspondencia: Mónica González Ipiña. Pº de la Habana 187, B-2 28036 Madrid.

Recibido: Enero 1997

Aceptado: Septiembre 1997

que supone el 46% del volumen total (VT). La evolución posterior es tórpida al encontrarse prácticamente en la misma situación a los 8 meses de edad, con alimentación parenteral (47% VT) y 8 tomas de hidrolizado de proteínas (53% VT), 6-7 deposiciones líquidas al día y desnutrición importante con un peso de 6.700 g (< P3), índice nutricional (IN) 83% y talla de 64 cm (P3-10). Ante esta situación, se inicia tratamiento con GH a dosis de 0,5 U/kg/sem durante 28 días. En las exploraciones complementarias previas al tratamiento destaca una anemia normocítica normocrómica (Hb 11 g/dl, VCM 74 fl, CHCM 35 g/dl), hipoproteïnemia (proteínas totales: 4,97 g/dl, albúmina 3,4 g/dl), prealbúmina 14,3 mg/dl, proteína transportadora del retinol (RBP): 3,4 mg/dl, elevación de las transaminasas (AST/ALT: 83/135 U/L), factor de crecimiento insulínico (IGF1) disminuido a 45 ng/ml, Van der Kamer (muestra difícil de recoger): peso heces 9 g/24 h, agua: 91% (68-77), grasas: 0,3 g/24 h (0-3). La densitometría mostró osteopenia marcada, al ser la densidad mineral ósea (BMD) de L1 a L4 0,27 g/cm<sup>2</sup> (-2,7 DS).

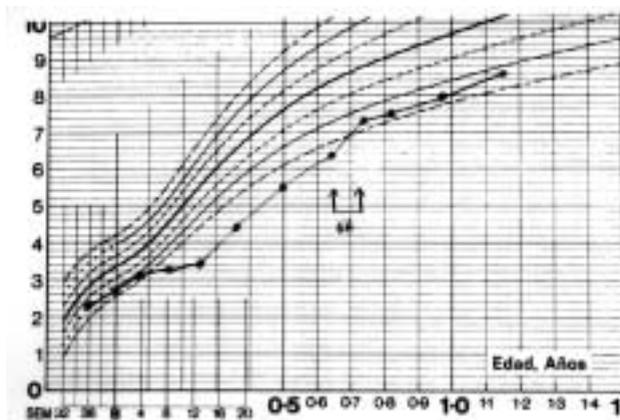
En el transcurso del tratamiento con GH se inicia fórmula adaptada y cereales sin gluten, la niña esta más activa y contenta, y se aumenta progresivamente los aportes de alimentación enteral disminuyendo la parenteral, que se suspende de modo definitivo a las 2 semanas de finalizar tratamiento. A los 9 meses de edad presenta un peso de 7.250 g (P3-10), una talla de 66 cm (P3-10), un IN 87%, menos deposiciones y más formadas. Se normalizan las proteínas (proteínas totales 5,8 g/dl, albúmina 4 g/dl) y transaminasas (AST/ALT: 36/31U/L), aumenta IGF1 a 103 ng/ml y mejora la anemia Hb 12,2 g/dl. Van der Kamer: peso heces 24 g/24 h, agua 85%, grasas 2,5 g/24 h. En la densitometría no se evidencia mejoría al ser BMD L1-L4 0,26 g/cm<sup>2</sup> (-3,1 DS). En las biopsias yeyunales realizadas antes y después de GH se constata un aumento de 340 a 400 micras en la longitud de las vellosidades. Con el objetivo de vigilar los efectos secundarios al tratamiento se determina TSH, T4l y HbA1c que se mantienen normales. A los 9 meses y 3 semanas se da el alta con 7-8 tomas de 120 cc de fórmula adaptada y cereales.

En la última revisión, a los 14 meses de edad, la niña sigue bien, con un peso 8,6 Kg (P3-10), una talla de 71 cm (P3-10), un IN 90% y 2-3 deposiciones al día semilíquidas. En la analítica se observa: proteínas totales de 6,5 g/dl, albúmina 4,67 g/dl, prealbúmina 14,6 mg/dl, RBP 2,3 mg/dl e IGF1 58 ng/dl.

## Discusión

El efecto beneficioso de la GH está demostrado en situaciones de hipermetabolismo caracterizados por mayor consumo de glucosa y oxígeno, lipólisis y balance nitrogenado negativo con el consecuente compromiso inmunológico, pérdida de peso y masa muscular. En grandes quemados la GH atenúa esta situación catabólica, disminuyendo los tiempos de cicatrización y la estancia hospitalaria<sup>(7)</sup>. En pacientes sépticos también parece que la GH reduce la pérdida nitrogenada<sup>(8)</sup>.

La GH es una hormona anabólica con efecto trófico sobre la mucosa intestinal. Algunos autores han observado, en resecciones intestinales masivas en ratas, un incremento significativo de



**Figura 2.** Evolución de la curva ponderal antes y después del tratamiento con GH.

la longitud de la mucosa intestinal y de la proliferación celular tras tratamiento con GH<sup>(9-11)</sup>. Existe también evidencia de que la GH interviene en el mantenimiento y funcionalidad de la barrera intestinal; algunos estudios muestran un aumento en el transporte de aminoácidos en intestino delgado aproximadamente al doble<sup>(12,13)</sup>. Byrne y cols. presentan un trabajo de 47 adultos dependientes de nutrición parenteral (NP) total en el que, tras 28 días de GH, en el 40% de los pacientes se suspende la NP y en otro 40% se reducen las necesidades de NP. Esta mejoría no sólo ocurre a corto, sino también a largo plazo. El ahorro que supone eliminar la NP en estos paciente tratados con GH es de 50.000 dólares/paciente/año<sup>(14)</sup>.

Basándonos en estos trabajos de resección animal y los estudios realizados en adultos con NP se decidió tratar a nuestra paciente con GH durante 4 semanas con el objetivo de incrementar el crecimiento y funcionalidad de la mucosa intestinal. La mejoría clínica de esta niña con GH ha sido espectacular, permitiendo introducir fórmula adaptada y cereales, aumentar la alimentación enteral, suspender la NP y conseguir por primera vez desde su nacimiento el alta hospitalaria.

Tradicionalmente se ha pensado que la acción de la GH es mediada por la producción hepática de IGF1, sin embargo, es posible que el efecto estimulador sobre la mucosa intestinal sea directo pues se han encontrado receptores de GH en células del epitelio intestinal<sup>(15)</sup>, no descartándose un papel sinérgico local con la IGF1 al constatarse también receptores de IGF1<sup>(11)</sup>. Hemos encontrado un aumento de la IGF1 con el tratamiento, que seguramente muestra el estímulo de síntesis de la GH y no una mejoría del estado de nutrición, ya que posteriormente la IGF1 vuelve a disminuir.

El efecto anabólico de la GH sobre el metabolismo proteico está bien establecido ya que al aumentar la síntesis proteica mejora el balance nitrogenado, sin incremento significativo de masa grasa ni expansión inapropiada del espacio extracelular. El peso corporal, el IN, las proteínas totales y la albúmina son indicadores del estado de nutrición, si bien para algunos autores

la prealbúmina y la proteína transportadora del retinol (RBP) reflejarían mejor la síntesis proteica al tener menor vida media<sup>(16)</sup>. No hemos observado incremento de la RBP ni de la prealbúmina, aunque sí aumento de la curva ponderal, IN, proteínas totales y albúmina que se mantiene en el tiempo (Fig. 2). Aunque no puede demostrarse en el Van der Kamer, la disminución del número y mayor consistencia de las deposiciones refleja el incremento de la absorción intestinal. Al igual que ocurre en la osteogénesis imperfecta no hemos observado aumento de la mineralización ósea, si bien la mejoría clínica es evidente<sup>(17)</sup>.

Las ventajas del uso de GH se basan en la escasez de efectos secundarios y de ser éstos bien conocidos<sup>(18)</sup>, fácil adquisición, mayor calidad de vida y menor coste económico a largo plazo. Nuestra paciente no ha presentado ningún efecto secundario relacionado con el tratamiento.

Como conclusión, pensamos que el tratamiento con GH debe ser evaluado y considerado en pacientes con SIC de cualquier etiología, especialmente en la infancia al tener mayor capacidad de crecimiento y adaptación intestinal.

## Bibliografía

- DeLorimier AA, Fonkalsrud EW, Hays DM. Congenital atresia and stenosis of the jejunum and ileum. *Surg* 1969; **65**:819-827.
- Caniano DA, Starr J, Ginn-Pease ME. Extensive short-bowel syndrome in neonates: Outcome in the 1980's. *Surg* 1989; **151**:119-124.
- Jacobis DO, Evans DA, Mealy K. Combined effects of glutamine and epidermal growth factor on the rat intestine. *Surg* 1988; **104**:358-364.
- Schroeder P, Goulet O, Lear PA. Small bowel transplantation. European experience. *Lancet* 1990; **336**:110-111.
- Goulet OJ, Revillon Y, Yan D et al. Neonatal short bowel syndrome. *J Pediatr* 1991; **1991**:18-23.
- Treem WR. Short bowel syndrome. En: Wyllie R, Hyams JS, eds. *Pediatric gastrointestinal disease*. Philadelphia: WB Saunders Company, 1993:573-603.
- Herndon DN, Barrow R E, Kunkel K R, Broemeling L, Rutan RL. Effects of recombinant human growth hormone on donor-site healing in severely burned children. *Ann Surg* 1990; **212**:424-429.
- Voerman HJ, Strack Schijndel RJM, Groeneveld ABJ, Boer H, Nauta JP, Veen EA, Thijs LG. Effects of recombinant human growth hormone in patients with severe sepsis. *Ann Surg* 1992; **216**:648-655.
- Shulman DI, Hu SC, Duckett G, Lavalley-Grey M. Effects of short-term growth hormone therapy in rats undergoing 75% small intestinal resection. *J Pediatr Gastroenterol Nutrition* 1992; **14**:3-11.
- Gómez de Segura IA, Aguilera MJ, Codesal J, De Miguel E. La administración de hormona de crecimiento incrementa la respuesta adaptativa intestinal posterior a una resección de intestino delgado en la rata. *Rev Esp Enf Digest* 1995; **87**:288-293.
- Benhamou PH, Canarelli JP, Lery C, De Boissieu D, Dupont C. Stimulation by recombinant human growth hormone of growth and development of remaining bowel after subtotal ileojejunectomy in rats. *J Pediatr Gastroenterol Nutrition* 1994; **18**:446-452.
- Inoue Y, Copeland EM, Souba WW. Growth hormone enhances amino acid uptake by the human small intestine. *Ann Surg* 1994; **219**:715-724.
- Pacitti AJ, Inoue Y, Plumley DA, Copeland EM, Souba WW. Growth hormone regulates amino acid transport in human and rat liver. *Ann Surg* 1992; **216**:353-361.
- Byrne TA, Persinger RL, Young LS, Ziegler TR, Wilmore DW. A new treatment for patients with short-bowel syndrome: growth hormone, glutamine, and a modified diet. *Ann Surg* 1995; **222**:243-255.
- Lobie PE, Breipohl W, Waters MJ. Growth hormone receptor expression in the rat gastrointestinal tract. *Endocrinol* 1990; **126**:299-306.
- Byrne TA, Morrissey TB, Gatzel C, Benfell K, Nattakom TV, Scheltinga M R y cols. Anabolic therapy with growth hormone accelerates protein gain in surgical patients requiring nutritional rehabilitation. *Ann Surg* 1993; **218**:400-418.
- Temboury MC, Bouthelie R. Papel de la hormona de crecimiento en el tratamiento de la osteoporosis en el niño: Respuesta de un caso de osteogénesis imperfecta. *Rev Horm Factores Crecim* 1995; **2**:37-41.
- Ferrández A, Mayayo E, Labarta JI. En: Argente J, Carrascosa A, Gracia R, Rodríguez F, eds. *Déficit de hormona de crecimiento. Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia*. Madrid: Editores médicos SA, 1995:155-166.