

Enteropatía pierde-proteínas tras operación de Fontan

C. Camarero, R. Tamariz, J.A. García Trujillo, F. Villagrà, H. Escobar,
L. Suárez, M. Cazzaniga y F. León

Hospital Ramón y Cajal. Madrid. Universidad de Alcalá de Henares. Madrid.

(*An Esp Pediatr* 2001; 54 [Supl 3]: 39-42)

INTRODUCCIÓN

La operación tipo Fontan (OF) se realiza en pacientes con graves defectos cardíacos congénitos (atresia tricúspide y otras cardiopatías complejas) cuya anatomía exige la univentricularización quirúrgica del corazón. Una grave complicación de esta cirugía es el desarrollo de una enteropatía pierde-proteínas (EPP)¹.

OBJETIVOS

Estudiar la incidencia de esta complicación en los pacientes intervenidos en el Hospital Ramón y Cajal y analizar las características clínicas de los pacientes con especial énfasis en las alteraciones inmunológicas y los tratamientos aplicados.

PACIENTES Y MÉTODOS

Entre enero de 1978 y diciembre de 2000, 126 pacientes sobrevivieron más de 30 días a una operación tipo Fontan. Se revisaron las historias de todos ellos y cuando no existía una revisión clínica reciente se contactó con la familia por escrito o telefónicamente. El diagnóstico de EPP se estableció en aquellos pacientes con edemas y/o derrames, hipoproteinemia e hipoalbuminemia demostradas en los que otras causas de proteínas séricas bajas fueron excluidas (proteinuria y fallo hepático). También se incluyó en el estudio una paciente con OF realizada en otro hospital y remitida al Hospital Ramón y Cajal tras detectarse la presencia de EPP. Esta niña fue excluida del cálculo de incidencia de esta complicación en nuestra serie de OF. En estos pacientes se recogieron datos clínicos incluyendo síntomas y signos relacionados con la hipoalbuminemia de origen intestinal, los regímenes terapéuticos seguidos y la evolución.

El estudio de laboratorio incluyó los siguientes datos: leucocitos totales y porcentaje de linfocitos; tiempo de protrombina y tiempo parcial de tromboplastina. En suero se determinaron urea, creatinina, calcio, fósforo, γ -GT, aminotransferasas, bilirrubina, fosfatasa alcalina, alfa-1 antitripsina (α_1 -AT) y proteinograma e inmunoglobulinas. la α_1 -AT fe-

cal (valor normal en nuestro laboratorio: \leq de 0,7 mg/g). En 4 pacientes se investigó el inmunofenotipo de linfocitos periféricos. En 3 pacientes se realizó una endoscopia digestiva superior.

RESULTADOS

El tiempo medio de evolución de los 126 supervivientes de OF realizada en nuestro hospital fue de 8 años y 19 han fallecido.

La presencia de EPP fue documentada en 7 (5%) de los 126 supervivientes.

La tabla 1 recoge las características de los pacientes con EPP. El intervalo medio entre la OF y el desarrollo de EPP fue de 4,3 años (rango, 0,3 a 17,3). Todos los pacientes tenían síntomas y/o signos relacionados con la hipoalbuminemia y sólo uno refirió diarrea intermitente.

Todos los supervivientes de OF con EPP tenían hipoproteinemia (media, 4,2 (0,3 g/l) e hipoalbuminemia (media, $2,1 \pm 0,3$ g/l), linfopenia (media, 725 ± 157 , número absoluto) e hipogammaglobulinemia (media, 350 ± 142 mg/dl). En 7 de ellos se demostró la pérdida intestinal de proteínas mediante la determinación de α_1 -AT en heces que se observó elevada en todos (media $5,9 \pm 4,1$ mg/g).

El estudio de calcio sérico demostró la presencia de hipocalcemia (asintomática) en todos los pacientes (media $7,8 \pm 0,6$ mg/dl; valor normal en nuestro laboratorio, 8,9 a 10,4 mg/dl). En 4 niños se detectó aumento de aminotransferasas. Dos 2 de ellos con hepatitis viral crónica posttransfusional (1 HVB, 1 HVC) tuvieron valores muy elevados (GOT/GPT 600/700 y 293/195 U/dl respectivamente). Otros 2 pacientes tenían leves elevaciones (GOT/GPT 65/64 y 45/56 U/dl, respectivamente). Todos los demás estudios de laboratorio realizados fueron normales en todos los pacientes. La tabla 2 resume los resultados obtenidos en los estudios de laboratorio más significativos.

La endoscopia oral de 3 niños mostró dilatación de linfáticos intestinales que fue confirmada en el estudio histopatológico de las biopsias obtenidas.

TABLA 1. Características generales de los pacientes con EPP

Paciente n.º	Sexo	Cardiopatía	Edad en la OF (años)	Edad al diagnóstico de la EPP (años)	Síntomas y signos relacionados con la EPP
1	V	Corazón univentricular complejo	12,4	13,5	Edemas periféricos
2	V	Atresia pulmonar	8	10,8	Edemas periféricos
3	V	Corazón univentricular complejo	8,3	8,6	Edemas periféricos. Ascitis. Derrame pleural
4	M	Corazón univentricular	10	12	Edemas periféricos. Ascitis. Diarrea intermitente
5	V	Corazón univentricular	8	13,9	Edemas periféricos intermitentes
6	M	Corazón univentricular	4,5	12,4	Edemas periféricos
7	V	Atresia tricúspide	12,4	29,7	Edemas periféricos
8	M	Atresia tricúspide	3,2	4,2	Edemas periféricos. Ascitis

TABLA 2. Concentraciones séricas de proteínas, calcio y aminotransferasas y α_1 -antitripsina fecal en los pacientes al diagnóstico de la EPP

Paciente n.º	Proteínas totales (g/dl)	Albúmina (g/dl)	Calcio (mg/dl)	ASAT/ALAT (U/l)	α_1 -antitripsina fecal (mg/g)
1	4,2	2,4	8,5	65/54	not done
2	4,1	2,3	8,3	600/700	8,5
3	4,3	1,7	7,7	293/175	2,5
4	3,7	2,1	7,1	21/36	13,7
5	4,5	2,1	8,6	23/27	2,3
6	4,7	2,5	8,6	25/26	5,7
7	4,7	2,5	6,7	45/56	1,01
8	3,6	1,7	7,5	12/24	7,7

TABLA 3. Inmunofenotipo (sangre periférica) de 4 pacientes con EPP (I)

Paciente n.º	Leucocitos	Porcentaje	Linfocitos		
			Totales	NK (CD56+) (%)	B % (total)
5	5.730	10	832	12	18 (150)
6	5.800	13,5	800	11	21 (168)
7	5.700	10	570	32	22 (125)
8	7.200	10	720	25	10 (72)
Valores normales					
Niños			1.000-5.300	6-27	8-24 (200-600)
Adultos			1.000-2.800	7-31	6-19 (100-500)

El estudio de las subpoblaciones linfocitarias en sangre periférica realizado en 4 pacientes mostró linfocitopenia absoluta de la serie B y de los CD4. En tres de ellos el cociente CD4/CD8 estaba invertido con normalidad en otro paciente debido a la disminución de los CD8. La serie NK fue normal en todos ellos. Las tablas 3 y 4 recogen los resultados de este estudio.

TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN DE LOS PACIENTES

Tratamiento médico

Tres niños (n.º 2, 3 y 4) requirieron la administración periódica de perfusiones de seroalbúmina y furosemida debido a la presencia de edemas importantes y marcada hipoalbuminemia. En 5 pacientes (n.º 2, 3, 4, 7 y 8) se administró dieta rica en proteínas y baja en grasa (triglicéridos de cadena media) sin observarse ningún beneficio.

Cirugía

En los pacientes n.º 1 y 8 un cateterismo cardíaco realizado tras el diagnóstico de la EPP demostró la reapertura de la arteria pulmonar. La reparación quirúrgica de esta complicación se hizo a los 3 y 4 meses, respectivamente, tras el comienzo de la EPP. A las 8 semanas de la cirugía los pacientes estaban libres de síntomas y los niveles de proteínas séricas se habían normalizado. Dos años después de la cirugía en el primer paciente y 4 meses en el segundo, su situación clínica es excelente y la EPP no ha reaparecido.

En el paciente n.º 2 el cateterismo cardíaco demostró disfunción de la Of y se realizó una reintervención para optimizarlo. El período postoperatorio se complicó con la aparición de una mediastinitis que condujo a la muerte del niño.

El paciente n.º 3 fue refractario al tratamiento médico. Durante los 5 años siguientes al comienzo de la EPP su situación clínica empeoró progresivamente con marcado deterioro nutricional, edemas graves, ascitis y derrame pleural secundarios a una hipoalbuminemia severa. Finalmente, en 1993, se realizó trasplante cardíaco y la epp se resolvió tras la cirugía. Actualmente, 7 años después, mantiene cifras de proteínas séricas normales y una excelente situación clínica.

Terapia con heparina

Desde 1997 hemos tratado a 3 niños (n.º 5, 6 y 8) y 1 adulto (n.º 7) con EPP con heparina estándar de alto peso molecular. La tabla 5 resume el tratamiento aplicado y la evolución de la EPP

Ninguno de los pacientes con EPP tuvo infecciones frecuentes ni graves a pesar de las profundas alteraciones inmunológicas observadas.

COMENTARIOS

El desarrollo de EPP en los 126 supervivientes de más de 30 días de OF en nuestro hospital ha ocurrido en 7 (5,5%) pacientes. El estudio multicéntrico de Mertens et al² realizado en 3.029 supervivientes de OF demostró esta complicación en 114 (3,7%). El desarrollo de la EPP puede ser tardío como se demuestra en nuestra serie en la que el intervalo medio entre la cirugía y la EPP fue de 4,3 años con un rango de 0,3 a 17,3, similar al intervalo observado en el estudio previamente citado² que fue de 2,7 años con un rango de 0,1 a 16,4.

Los síntomas de la EPP derivan de la hipoalbuminemia con la aparición de edemas que en muchos pacientes se acompañan de ascitis y derrames. Los síntomas gastrointestinales son infrecuentes como ocurrió en nuestra serie en la que sólo una niña refirió diarrea intermitente, hecho también observado por Feldt et al³.

Las alteraciones biológicas de estos pacientes derivan de la pérdida enteral no sólo de proteínas, sino también de inmunoglobulina G y linfocitos, características previamente observadas en la EPP de otras causas. La hipocalcemia, generalmente asintomática, es constante como se ha demostrado en nuestro estudio. Esta alteración probablemente es debida a la pérdida intestinal de calcio asociada a la pérdida de proteínas.

Un estudio previo⁴ realizado en un paciente con EPP secundaria a OF ha demostrado la pérdida intestinal de linfocitos CD4⁺. Nosotros, en 4 pacientes estudiados, hemos demostrado la disminución no sólo de linfocitos CD4⁺, sino también de linfocitos B. La hipogammaglobulinemia observada en estos pacientes podría estar relacionada no sólo con la pérdida enteral de estas proteínas sino también con la disminución de linfocitos B.

Un hecho clínico llamativo es la ausencia de infecciones graves en estos pacientes profundamente deplecionados de linfocitos CD4⁺ y B. Una posible interpretación podría ser que si bien ocurre una disminución cuantitativa de estas células su capacidad funcional es buena y ante un estímulo infeccioso la respuesta inmunitaria es adecuada.

Cuando la pérdida de proteínas por intestino se mantiene el deterioro del paciente es progresivo. La mortalidad

TABLA 4. **Inmunofenotipo (sangre periférica) de 4 pacientes con EPP (II)**

	Linfocitos T			
	Linfocitos	CD4% (total)	CD8 (%)	CD4/CD8 (%)
Paciente n.º				
5	832	24 (199)	18	1,3
6	800	11 (88)	39	0,2
7	570	7,8 (44)	37	0,2
8	720	7 (50)	46	0,15
Valores normales				
Niños	1.000-5.300	31-54 (1.020-3.600)	17-38	1,7 (0,9-3,4)
Adultos	1.000-2.800	31-55 (350-1.334)		1,9 (10-36)

de esta complicación es elevada y ocurrió en 2 de nuestros 8 pacientes. Feldt et al³ en 47 pacientes con EPP tras OF observaron que el 54% habían fallecido a los 5 años del diagnóstico.

El tratamiento de esta situación es difícil y se han descrito diferentes estrategias. El tratamiento médico con diuréticos y perfusiones intermitentes de albúmina sólo consigue la mejoría transitoria de los síntomas. La modificaciones dietéticas no han tenido resultados beneficiosos en estos pacientes, así como el uso de digital y esteroides^{2,5}. En 1997, Donnelly et al⁶ describieron 3 pacientes con EPP secundaria a OF en los que el tratamiento con heparina de alto peso molecular resolvió la pérdida enteral de proteínas a las 3 semanas de su administración. Desde esa fecha hemos tratado 4 niños con resultados dispares. En 1997, utilizamos por primera vez este tratamiento sin conseguir respuesta tras 4 meses de terapia y la paciente falleció posteriormente. Unos meses más tarde administramos este fármaco a otra niña que mostró una leve mejoría de los edemas sin conseguir aumentar las proteínas séricas, a pesar del aparente fallo de esta terapia se mantuvo su administración y a los 7 meses la cifra sérica de albúmina fue normal con desaparición de los síntomas. Una experiencia similar ha sido referida por Kelly et al⁷ que observaron la corrección de la

TABLA 5. **Tratamiento y evolución de los pacientes con EPP tratados con heparina de alto peso molecular**

Paciente n.º	Edad en años (sexo)	Heparina (dosis y vía)	Evolución clínica
4	12 (M)	5.000 U/12 h (SC)	La EPP no se resolvió tras 4 meses de tratamiento Exitus 3 años después del comienzo de la EPP
5	14 (M)	5.000 U/12 h (SC)	EPP resuelta tras 7 meses de tratamiento Los síntomas reaparecieron al suspender la heparina. La reinstauración del tratamiento no resolvió la EPP durante 14 meses
6	13 (V)	7.500 U/12 h (SC)	Mejoría clínica de los síntomas a las 3 semanas de administrar heparina con normalización de las proteínas séricas a las 8 semanas
8	12 (M)	7.500 U/12 h (SC)	Mejoría clínica a las 3 semanas con normalización de la albuminemia a las 6 semanas de tratamiento

EPP tras varios meses de tratamiento. Posteriormente hemos tratado otros 2 pacientes, en uno de ellos la EPP se resolvió a las 8 semanas y otro a las 6 semanas. Bendayan et al⁸ y Facchini et al⁹ han descrito otros 2 pacientes tratados con heparina en los que se obtuvo la resolución de la pérdida enteral de proteínas a los 3 meses y a las 2 semanas, respectivamente, de comenzar la terapia. Se desconoce el mecanismo por el que la heparina tiene este efecto beneficioso. Donnelly et al⁶ demostraron que las nuevas heparinas de bajo peso molecular no consiguen ningún efecto beneficioso en esta situación. Los mecanismos de eficacia de la heparina de alto peso molecular, un proteoglicano complejo con propiedades anticoagulantes y fibrinolíticas, se han relacionado con el hecho de que algunos proteoglicanos endógenos (como el heparán sulfato) son componentes de las membranas basales de varios órganos incluido el intestino. En este sentido, se ha postulado que la heparina podría ejercer una acción en las membranas celulares del intestino que reduciría la pérdida o aumentaría la reabsorción proteica intestinal. Este hecho viene apoyado por la observación de Murch et al¹⁰ que recientemente han descrito 3 pacientes con EPP y deficiencia intestinal de heparán sulfato. El tratamiento con heparina, prometedor en estas observaciones iniciales, precisa su comprobación en series más largas de pacientes y plantea algunos interrogantes. No están establecidas las dosis mínimas eficaces ni la duración del tratamiento. Donnelly et al⁶ describen que la supresión de la terapia en un paciente se acompañó de la reaparición de la EPP y nosotros hemos observado esta misma respuesta en la niña previamente mencionada en la que la supresión del tratamiento se acompañó de reaparición de la hipoproteinemia y la reinstauración del mismo durante 14 meses no resolvió la EPP. Esta negativa evolución debe alertar sobre la interrupción de la terapia en estos pacientes. Los efectos secundarios de la administración prolongada de heparina deben ser valorados, especialmente la osteopenia ya descrita previamente y que en uno de los pacientes de Donnelly et al⁶ produjo fracturas vertebrales.

El tratamiento quirúrgico, cuando indicado, se realiza con el objetivo de mejorar la hemodinámica del Fontan. La experiencia recogida en el estudio multicéntrico de Mertens et al² demuestra que tiene una alta mortalidad (65%); sin embargo, cuando se objetiva la apertura de la arteria pulmonar la intervención quirúrgica puede ser resolutoria de la EPP como se ha demostrado en nuestros 2 pacientes con esta complicación. El trasplante cardíaco en esta situación tiene una elevada mortalidad y no se acompaña siempre de la resolución de la EPP o incluso esta puede reaparecer² tras una mejoría inicial. Esta opción quirúrgica pocas veces es posible ya que las cirugías previas a las que estos pacientes han estado sometidos contraindican en muchas ocasiones su realización. Un paciente de esta serie fue

trasplantado con excelentes resultados, experiencia similar a la de Sierra et al¹¹, también en nuestro país.

En conclusión, el desarrollo de EPP tras OF es una complicación infrecuente pero grave, con elevada mortalidad. El tratamiento de cada paciente debe individualizarse. Cuando el cateterismo cardíaco demuestra un defecto corregible debe intentarse la cirugía. El trasplante cardíaco es una opción terapéutica pocas veces posible por las propias características de estos pacientes. El tratamiento con heparina de alto peso molecular aunque prometedor precisa más estudios encaminados a establecer su eficacia, indicaciones, dosis y duración del mismo y efectos secundarios a corto y largo plazo. Las alteraciones inmunológicas observadas en esta situación merecen ser estudiadas más profundamente investigando, entre otros aspectos, su escasa repercusión clínica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Roldán Martín MB, Camarero Salces C, Álvarez Baleriola I, Suárez Cortina L, Escobar H, González C et al. Enteropatía pierde-proteínas en pacientes con cardiopatía congénita tras intervención de Fontan. *Rev Esp Pediatr* 1995; 51: 25-29.
2. Mertens L, Hagler DJ, Sauer U, Somerville J, Gewillig M. Protein-losing enteropathy after the Fontan operation: an international multicenter study. PLE study group. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 115: 1063-1073.
3. Feldt RH, Driscoll KP, Cha RH, Perrault J, Schaff HV, Puga FJ, Danielson GK. Protein-losing enteropathy after Fontan operation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 112: 672-680.
4. Koch A, Hofbeck M, Feistel H, Buheitel G, Singer H. Circumscribed intestinal protein loss with deficiency in CD4 + lymphocytes after Fontan procedure. *Eur J Pediatr* 1999; 158: 847-850.
5. Geggel RL. Update of the modified Fontan procedure. *Curr Opin Cardiol* 1997; 12: 51-62.
6. Donnelly JP, Rosenthal A, Castle VP, Holmes RD. Reversal of protein-losing enteropathy with heparin therapy in three patients with univentricular hearts and Fontan palliation. *J Pediatr* 1997; 130: 474-478.
7. Kelly AM, Feldt RH, Driscoll DJ, Danielson GK. Use of heparin in the treatment of protein-losing enteropathy after Fontan operation for complex congenital heart disease. *Mayo-Clin-Proc* 1998; 73: 777-779.
8. Bendayan I, Casaldaliga J, Castello F, Miro L. Heparin therapy and reversal of protein-losing enteropathy in a case with congenital heart disease. *Pediatr Cardiol* 2000; 21: 267-268.
9. Facchini M, Guldenschuh I, Turina J, Jenni R, Schalcher CH, Attenhofer J. Resolution of protein-losing enteropathy with standard high molecular heparin and urokinase after Fontan repair in a patient with tricuspid atresia. *J Cardiovasc Surg* 2000; 41: 567-570.
10. Murch SH, Winyard PJ, Koletzko S. Congenital enterocyte heparan sulphate deficiency with massive albumin loss, secretory diarrhoea and malnutrition. *Lancet* 1996; 347: 301.
11. Sierra C, Calleja F, Picazo B, Martínez-Valverde A. Protein losing enteropathy secondary to Fontan procedure resolved after cardiac transplantation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997; 24: 229-230.