

SAM · MEDICINA INTERNA

4

Gastroenterología

15 artículos

I TRASTORNOS ESOFAGICOS

DR. HARVEY S. YOUNG

Las enfermedades que afectan al esófago son pocas; además, en gran medida su existencia y naturaleza pueden ser determinadas con tan sólo la historia clínica. Un interrogatorio cuidadoso acerca de los problemas al deglutir suele conducir al diagnóstico rápido y tratamiento específico.

Disfagia

La disfagia es un síntoma común en alguna etapa de todos los trastornos del esófago. Puede definirse simplemente como la dificultad para la deglución y para el paso de los alimentos desde la boca a través del esófago hasta el estómago. Para obtener una historia adecuada de un paciente con sospecha de disfagia, el médico debe determinar lo que el paciente experimenta cuando intenta iniciar la deglución. ¿El alimento se regresa hacia la cavidad oral? ¿Puede iniciarse la deglución? ¿El paciente siente el paso del bolo alimenticio hacia abajo, dentro del tórax y enseguida hacia el abdomen? ¿Hay sensación dolorosa? ¿Al parecer el alimento se detiene, aunque sea en forma pasajera, en algún sitio en particular? Debido a la sensación de que algo se aloja en el cuello o en el tórax, los pacientes pueden presentar una sensación agregada de dolor leve o intenso, llamado odinofagia. En comparación con la verdadera disfagia, el trastorno no orgánico denominado globo histérico consiste en la sensación de que una masa o asa se encuentra alojada en la faringe en todo momento, sin importar si está ocurriendo la deglución.

Los individuos con disfagia esofágica no tienen dificultad para iniciar la deglución, pero sienten que el alimento se pega o atora en el cuello o tórax. En las etapas iniciales del padecimiento el paciente puede percibir únicamente un cierto retraso en el paso de los alimentos hacia el estómago; conforme la enfermedad evoluciona, los síntomas se irán haciendo más severos. Habitualmente el enfermo puede indicar el punto exacto en donde se detiene el bolo alimenticio, lugar que generalmente corresponde al sitio de la lesión. Sin embargo, 20 a 30 por ciento de los pacientes con lesiones de la porción superior del esófago manifiestan que su disfagia se localiza en la región subesternal baja, y viceversa.

ETIOLOGIA

Los padecimientos esofágicos más frecuentes son la estenosis péptica benigna, el anillo esofágico, el espasmo esofágico y el carcinoma [ver tabla 1]. El diagnóstico probable habitualmente puede establecerse a partir de la historia clínica [ver figura 1]. Por ejemplo, es típico que la estenosis benigna produzca disfagia en etapas tardías de una esofagitis péptica crónica. Estos pacientes refieren dolor severo ardoroso en la región subesternal, relacionado con regurgitación de pequeñas cantidades de material gástrico hacia la boca. Esta pirosis responde sólo en forma transitoria a los antiácidos y persiste por varios años antes de que se manifieste la disfagia.

Figura 1

Evaluación de la disfagia

Tabla 1 Causas de disfagia

Disfagia esofágica

- Trastornos neuromusculares
 - Acalasia
 - Trastornos de motilidad espástica (espasmo esofágico difuso, esófago de cascanueces, esfínter esofágico inferior hipertenso)
Esclerodermia y otras enfermedades del tejido conectivo
 - Enfermedad de Chagas

Lesiones mecánicas

- Estenosis péptica
- Anillo mucoso (Schatzki)
- Tumor
- Pliegues y divertículos
- Lesiones mediastinales
- Compresión vascular

Disfagia orofaríngea

- Trastornos neuromusculares
- Accidente cerebrovascular
- Enfermedad de Parkinson
- Esclerosis múltiple
- Esclerosis lateral amiotrófica
- Lesiones del tallo cerebral
- Miastenia gravis
- Distrofias musculares
- Espasmo del esfínter esofágico superior
- Acalasia cricofaríngea

Lesiones mecánicas

- Tumores
- Pliegues
- Barra cricofaríngea
- Divertículo de Zenker

Puede encontrarse un anillo esofágico en el cinco a 10 por ciento de los adultos que son examinados con una serie gastrointestinal superior, pero este no suele asociarse con síntomas. Cuando ocurren síntomas casi siempre son intermitentes, transitorios y no progresivos. Tienden a ser más intensos cuando el paciente está ansioso y come con

rapidez.

Los trastornos espásticos del esófago aparecen a cualquier edad. A diferencia de lo ocurrido en la úlcera péptica y el carcinoma, la disfagia es intermitente y evoluciona lentamente en el transcurso de varios años. Solo en algunas ocasiones, los pacientes refieren una severa sensación de adherencia y dolor al tragar alimentos sólidos e incluso líquidos.

El carcinoma de esófago se relaciona con la sensación de que la comida se adhiere por detrás del esternón. Puede haber también una sensación lancinante, especialmente cuando se ingieren sustancias ácidas, tales como el jugo de cítricos. Los pacientes con adenocarcinoma de esófago con frecuencia tienen historia de reflujo.^{1,2} La pérdida de peso ocurre desde etapas tempranas del padecimiento. Un número significativo de individuos con carcinoma de esófago tienen el antecedente de haber fumado o bebido en gran cantidad.

AUXILIARES DIAGNOSTICOS

Sin menospreciar el papel tan importante que tiene la historia clínica en el diagnóstico diferencial de las enfermedades esofágicas, existen varios procedimientos auxiliares que pueden ser realizados para corroborar el diagnóstico específico.

Endoscopia

El examen endoscópico del esófago es la prueba estándar usada en el diagnóstico y tratamiento de los padecimientos esofágicos. No solo proporciona imágenes de gran resolución de la mucosa esofágica, sino que permite realizar biopsia para un diagnóstico tisular definitivo. Además, los tratamientos endoscópicos, como la dilatación y colocación de férulas, proporcionan alivio sintomático inmediato en los pacientes con obstrucciones esofágicas importantes.

Estudios radiológicos con bario

El esofagograma con material de contraste baritado es esencial en todos los casos de disfagia; cuando se realiza adecuadamente, este estudio muestra alteraciones características de cada entidad clínica.³ El material sólido (como la mitad de una rebanada de pan o un malavisco embebido en solución baritada) o una tableta de bario, permiten reproducir los síntomas de la disfagia y localizar en forma simultánea el sitio anatómico del bloqueo.

La técnica modificada con bario es particularmente útil en pacientes con espasmo difuso, que presentan contracciones no propulsivas de amplitud elevada, que pueden producir disfagia y detención de los alimentos sin disminución estructural fija del calibre esofágico. En estos casos el estudio convencional con bario pudiera no mostrar alteraciones.

Fluoroscopia

La fluoroscopia, que consiste en grabar en una cinta el procedimiento, es una prueba crucial para evaluar la disfagia orofaríngea porque permite el análisis, cuadro por cuadro, del complejo movimiento orofaríngeo de deglución. Cuando el paciente recibe alimentos cubiertos con bario de diferente consistencia durante el examen, debe determinarse qué alimentos producen la menor alteración funcional.⁴

Gamagrafía

El vaciamiento esofágico puede medirse también por gamagrafía, empleando un líquido radioactivo o un bolo sólido. En alguna ocasión se consideró a la gamagrafía por reflujo como un método diagnóstico sensible para el reflujo gastroesofágico, pero esta exactitud no ha sido demostrada en estudios más recientes.^{5,6}

Prueba de infusión de ácido

Se ha empleado la infusión de ácido clorhídrico 0.1 N (decinormal) a través de una sonda nasoesofágica (introducida 30 cm desde los incisivos) para establecer el diagnóstico de esofagitis. Esta prueba es muy específica pero poco sensible,⁵ y con el advenimiento de la endoscopia y de la vigilancia ambulatoria del pH (ver adelante), su uso es cada vez menor.

Vigilancia ambulatoria del pH esofágico

El reflujo del contenido gástrico en la luz esofágica puede vigilarse en forma directa por medio de una sonda delgada de pH insertada a través de la nariz y colocada 5 cm por arriba del esfínter esofágico inferior. Se ha propuesto que la medición computarizada del pH esofágico durante 24 horas es una prueba diagnóstica definitiva de reflujo esofágico.⁷ En esta prueba los criterios diagnósticos de reflujo son un record de síntomas ya establecido y el porcentaje del tiempo total que el pH esofágico es menor de 4; la sensibilidad, especificidad y certeza de este estudio son todos mayores del 95 por ciento.⁸ Para la mayoría de los pacientes con esofagitis los síntomas son típicos y la vigilancia del pH no es necesaria. Sin embargo, está indicado realizar vigilancia ambulatoria del pH en los pacientes con síntomas atípicos de reflujo (ver adelante), así como en pacientes con síntomas típicos pero refractarios al tratamiento habitual y sin evidencia de esofagitis en la endoscopia.

Manometría esofágica

La manometría esofágica es esencial al evaluar pacientes con trastornos motores del esófago. También es útil en la evaluación preoperatoria de pacientes que se someterán a cirugía por reflujo gastroesofágico.⁹ Hasta el 10 por ciento de estos pacientes tienen mala peristalsis esofágica, lo que permite realizar solo una funduplicación subtotal (con torsión de menos de 360°).¹⁰ El equipo manométrico moderno tiene mediciones estandarizadas para el esfínter esofágico inferior y la función del cuerpo. Sin embargo, la medición del esfínter esofágico superior sigue constituyendo un reto técnico y en la actualidad es motivo de investigación.¹¹

Trastornos esofágicos específicos

ESOFAGITIS POR REFLUJO

La esofagitis por reflujo es un problema clínico frecuente, de hecho, alrededor del 25 por ciento de los individuos sanos tienen pirosis por lo menos una vez al mes.¹² La gran mayoría de los pacientes que solicitan atención médica responden en forma satisfactoria al tratamiento intermitente con antiácidos, aunque una minoría, pequeña pero significativa (alrededor del cinco al 10 por ciento) tienen síntomas severos y persistentes. La molestia suele comenzar una o más horas después de las comidas y con frecuencia recurre a la hora después del uso de antiácidos. Suele presentarse regurgitación de pequeñas cantidades de contenido gástrico hacia la boca. La regurgitación durante el

sueño es riesgosa por el peligro de aspiración y de neumonía resultante. Entre las presentaciones atípicas se incluyen dolor torácico no cardíaco, disfagia sin obstrucción esofágica y síntomas como disfonía, ardor faríngeo, gingivitis y asma, que son causados por daño a la laringe, orofaringe o vías respiratorias.¹²

La característica diagnóstica esencial es la presencia de una sensación subesternal e intermitente de quemadura que puede aliviarse con rapidez con los antiácidos. En pacientes con síntomas severos o persistentes debe realizarse esofagoscopia y biopsia para determinar el diagnóstico. Sin embargo, la mucosa esofágica puede aparecer normal en alrededor del 30 por ciento de los pacientes con esofagitis por reflujo. En estos pacientes también puede ser difícil detectar cualquier cambio histológico sutil en las muestras de la endoscopia que apoyen el diagnóstico de esofagitis por reflujo.¹³ La vigilancia ambulatoria del pH durante 24 horas es útil para confirmar el diagnóstico en estos pacientes.

El tratamiento del reflujo gastroesofágico incluye eliminación de alimentos y agentes que disminuyen la presión del esfínter esofágico inferior, como alimentos grasosos, chocolate, alcohol y cigarrillos [*ver figura 2*]. La reducción de peso y la elevación de la cabecera de la cama 15 cm para facilitar el drenaje postural nocturno son útiles.¹⁴

Figura 2
Tratamiento de la esofagitis por reflujo

Tabla 2 Tratamiento farmacológico de la esofagitis por reflujo⁹⁸

<i>Fármaco</i>		<i>Dosis</i>	<i>Mecanismo de acción</i>
Antiácidos	Antiácido líquido (v.gr., Mylanta, Maalox)*	15 ml qid, 1 h después de los alimentos y al acostarse	Contrarresta HCl
	Antiácido con ácido algínico (v.gr., Gaviscon)	2-4 tab qid, después de los alimentos y al acostarse	Proporciona una barrera mecánica viscosa contrarresta el HCl en el esófago
Antagonistas de los receptores H ₂	Cimetidina	800 mg bid o 400 mg qid, después de los alimentos y al acostarse	Disminuye la secreción de HCl y el volumen gástrico al inhibir los receptores H ₂
	Famotidina	20 mg bid	Disminuye la secreción de HCl y el volumen gástrico al inhibir los receptores H ₂
	Nizatidina	150 mg bid	Disminuye la secreción de HCl y el volumen gástrico al inhibir los receptores H ₂
	Ranitidina	150 mg qid	Disminuye la secreción de HCl y el volumen gástrico al inhibir los receptores H ₂
Agentes procinéticos	Cisaprida	10 mg qid	Aumenta la PEEI y el vaciamiento gástrico
	Metoclopramida	10 mg qid, 30 min antes de los alimentos y al acostarse	Aumenta la PEEI y el vaciamiento gástrico
	Betanecol	25 mg qid, 30 min antes de los alimentos y al acostarse	Aumenta la PEEI y la eliminación esofágica de ácido
Inhibidores de la bomba de protones	Lansoprazol	30mg/día	Disminuye la secreción de HCl y el volumen gástrico
	Omeprazol	20-40 mg/día	Disminuye la secreción de HCl y el volumen gástrico
Sucralfato		1 g qid, 1 h después de los alimentos y al acostarse	Aumenta la resistencia tisular, contrarresta el HCl en el esófago, se une a la pepsina y a las sales biliares

PEEI-presión del esfínter esofágico inferior

*Los antiácidos líquidos deben tener una capacidad neutralizadora de HCl de 25 mEq/5 ml. Los pacientes con reflujo no suelen ser hipersecretores de ácido gástrico. Por lo tanto, las dosis terapéuticas de antiácidos se basan en la capacidad de los agentes de contrarrestar la secreción basal de HCl de aproximadamente 1-7 mEq/h (promedio 2 mEq/h) y la secreción máxima estimulada por el alimento, de alrededor de 10-60 mEq/h (promedio 30 mEq/h).

El tratamiento médico para la esofagitis se dirige a neutralizar el ácido gástrico y a evitar el reflujo gastroesofágico [ver tabla 2]. Los antiácidos líquidos (15 ml cuatro veces al día, una hora después de cada alimento y al acostarse) son eficaces para aliviar los síntomas temporales en la mayoría de los pacientes. Los antiácidos que contienen ácido alginico, que forma una barrera espumosa en la unión gastroesofágica, pueden ser especialmente útiles.¹⁵

En los pacientes con síntomas persistentes suele requerirse la supresión del ácido por medio de un antagonista de los receptores H₂. Un periodo de seis semanas de tratamiento con dosis convencionales de antagonistas de los receptores H₂ es eficaz para cicatrizar las ulceraciones de la mucosa en el 60 a 70 por ciento de los pacientes con esofagitis leve a moderada.¹⁶ Sin embargo, el porcentaje de éxito en la esofagitis grave es de solo 20 a 30 por ciento.

El sucralfato, que se adhiere a la mucosa ulcerada y protege los tejidos subyacentes de los efectos del ácido y la pepsina, puede ser benéfico en la esofagitis por reflujo. Aunque en un estudio no se encontró superioridad del sucralfato al comparar con el placebo,¹⁷ en otros estudios ha demostrado tener un efecto equiparable a los antagonistas de receptores H₂.^{18,19}

La cisaprida, un agente procinético que aumenta la presión del esfínter esofágico inferior y el vaciamiento gástrico, es útil como agente aislado o en combinación con antagonistas de los receptores H₂ para el tratamiento de la esofagitis por reflujo leve a moderada.²⁰ Puede ser una buena alternativa a los antagonistas de los receptores H₂ como tratamiento de mantenimiento para evitar la recaída de la esofagitis leve a moderada.²¹ Debido a que rara vez causa efectos adversos serios, ha sustituido prácticamente a agentes procinéticos antiguos, como el betanecol y la metoclopramida, en el tratamiento de la esofagitis por reflujo.¹³

Para los pacientes con esofagitis severa la supresión intensa de ácido durante un periodo de 8 a 12 semanas con un inhibidor de la bomba de protones (omeprazol o lansoprazol) permite una tasa de cicatrización de alrededor del 90 por ciento.²²⁻²⁴

Los pacientes con esofagitis por reflujo recaen con frecuencia. Los que no tienen esofagitis erosiva pueden recibir tratamiento de mantenimiento con la menor dosis de supresor de ácido (un antiácido o antagonista de los receptores H₂) que proporcione un control adecuado de los síntomas.¹³ La suspensión con sucralfato también ha demostrado ser eficaz en estos pacientes.²⁵ Sin embargo, el 90 por ciento de los pacientes que tienen esofagitis erosiva tienen recaídas 1 año después de la suspensión del tratamiento.²⁶ El tratamiento de mantenimiento con dosis convencionales de antagonistas de los receptores H₂ o cisaprida ha fracasado para disminuir la alta tasa de recaídas,^{26,27} pero el tratamiento de mantenimiento a largo plazo con omeprazol, en dosis de 20 mg/día o lansoprazol, 15 a 30 mg/día, reduce la tasa de recaídas a menos del 30 por ciento.^{26,28,29} Esta dosis de omeprazol es superior a la combinación de ranitidina y cisaprida en la prevención de recaídas.²⁷ La administración diaria de omeprazol es mejor que la administración intermitente para prevenir la recaída en las esofagitis.³⁰ Los pacientes que recaen con 20 mg/día de omeprazol suelen responder al aumento de la dosis a 40 mg/día.

La principal preocupación por el uso a largo plazo de los inhibidores de la bomba de protones son los efectos adversos potenciales asociados con hipoclorhidria crónica. Estos incluyen sobrecrecimiento bacteriano gástrico e hipergastrinemia, con hiperplasia secundaria de las células enterocromafines. Se ha reportado la formación de carcinoides en ratas tratadas por tiempo prolongado con dosis muy altas de omeprazol.⁵¹ Sin embargo, los estudios europeos no han podido demostrar ningún efecto carcinogénico en pacientes tratados con omeprazol hasta durante 6 años.³² Aunque se ha observado elevación persistente de los niveles de gastrina, solo 11 por ciento de los pacientes tienen niveles de gastrina mayores de 500 ng/l.³³ Otras complicaciones que se han encontrado son hiperplasia micronodular gástrica (en 20 por ciento de los pacientes) y gastritis subatrófica o atrófica (en 25 por ciento). El tratamiento con omeprazol a largo plazo en los pacientes infectados con *Helicobacter pylori* aumenta el riesgo de desarrollar gastritis atrófica.³⁴ Aunque el significado clínico de la gastritis atrófica en estos pacientes se desconoce, puede ser prudente erradicar la infección.

Los pacientes con esofagitis severa persistente que responden poco a las medidas médicas pueden ser candidatos a procedimientos quirúrgicos para crear un mecanismo parecido a una válvula al engrapar parte del estómago alrededor el esófago distal. La funduplicación de Balsey, la funduplicación de Nissen y la gastropexia posterior de Hill han sido eficaces para eliminar el reflujo esofágico y pueden asociarse con restablecimiento de presiones del esfínter esofágico inferior a niveles normales.^{35,36} En la actualidad la funduplicación de Nissen puede realizarse por laparoscopia, y el éxito de este procedimiento es del 90 por ciento.³⁷ El costo total, duración de la hospitalización y de la recuperación asociados con la funduplicación de Nissen son significativamente menores a los asociados con la laparotomía abierta.^{38,39} Rara vez se practica ya la instalación de una prótesis plástica en forma de C, la válvula de Angelchik, alrededor del esófago distal, por el alto porcentaje de complicaciones asociadas.⁴⁰ La reparación simple de la hernia hiatal suele ser ineficaz para prevenir la esofagitis.

En la actualidad no existe una elección clara entre el tratamiento médico y el quirúrgico en los pacientes con esofagitis persistente severa. Aunque un estudio de la Administración de veteranos de los EUA notificó que la cirugía antirreflujo fue superior a un esquema médico combinado que no incluyó inhibidores de la bomba de protones,⁴¹ se requieren más estudios que comparen el efecto de la cirugía (v.gr., funduplicación laparoscópica de Nissen) con el de la supresión potente de ácido por tiempo prolongado con inhibidores de la bomba de protones.

ESTENOSIS

Los pacientes con esofagitis péptica severa, crónica y refractaria al tratamiento tienen el riesgo de desarrollar una estenosis en el esófago distal, justo por arriba de la unión gastroesofágica [ver figura 3]. La estenosis suele dar una imagen de huso en la radiografía con bario. Los pacientes en los que se desarrollan estenosis manifiestan en forma típica disfagia lentamente progresiva, que es primero con los alimentos sólidos y después con los líquidos. A diferencia del cáncer, la estenosis causa molestias graduales y no suele acompañarse de pérdida de peso.

Figura 3a Esofagitis severa	Figura 3b Esofagitis severa	Figura 3c Esofagitis severa

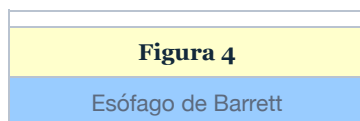
Es posible abrir el esófago estenosado por medio de dilatadores rígidos. Se aplica un anestésico local en la región posterior de la faringe y se pasa un dilatador a través de la estenosis. El procedimiento debe consistir en realizar dilataciones progresivas hasta que sea posible introducir un dilatador con tamaño de French de 40 o 45, y esto no suele ser posible en una sola sesión. En los pacientes con estenosis severas no debe aumentarse el diámetro del dilatador más de 6 French en cada sesión para disminuir el riesgo de perforación. Pueden requerirse dilataciones secuenciales cada varios días a una semana antes de eliminar los síntomas de disfagia. Por lo general es necesario repetir las dilataciones cada 3 semanas a 12 meses.

Los nuevos sistemas de dilatación, como los dilatadores de polivinil guiados por un balón o con una guía de alambre, son de uso cada vez más frecuente. Son especialmente benéficos para dilatar estenosis largas y complejas. Por lo general se requiere guía fluoroscópica para evitar complicaciones.⁴² El tratamiento a largo plazo con omeprazol después de la dilatación exitosa de una estenosis péptica evitará la recurrencia de la estenosis y disminuirá la necesidad de repetir la dilatación.⁴³ Si no es posible dilatar la estenosis lo suficiente para que el paciente pueda tolerar los alimentos sólidos o si es necesario realizar las dilataciones con demasiada frecuencia, está indicado realizar una intervención quirúrgica. Sin embargo, con frecuencia se requiere una reparación muy extensa del esófago para lograr un alivio permanente. Después de extirpar la estenosis, el procedimiento habitual consiste en jalar el estómago dentro del tórax, aunque puede ser necesario interponer un segmento de intestino delgado o de colon en los pacientes con enfermedad avanzada.

ESOFAGO DE BARRETT

El término esófago o epitelio de Barrett ocurre cuando el epitelio escamoso del esófago es sustituido por epitelio columnar metaplásico especializado que recuerda al del colon y contiene células en copa. Este trastorno parece causado por el reflujo gastroesofágico crónico, se presenta en pacientes de 40 a 50 años de edad y predomina en varones de raza blanca, aunque se observa también en lactantes y niños. Se encuentra esófago de Barrett en alrededor del 10 por ciento de los pacientes sometidos a evaluación endoscópica por reflujo gastroesofágico. Sin embargo, el 10 a 25 por ciento de los pacientes con esófago de Barrett están totalmente asintomáticos. Se desconoce la verdadera prealencia del esófago de Barrett.

Al examen endoscópico el epitelio de Barret se observa como mucosa gástrica rosada que se extiende varios centímetros por arriba de la unión gastroesofágica hacia el esófago [*ver figura 4*]. Sin embargo, se requieren biopsias que muestren cambios metaplásicos porque las personas normales y los pacientes con esofagitis por reflujo pueden tener mucosa gástrica normal en los 3 cm distales del esófago.⁴⁴ Además, puede encontrarse este epitelio metastásico en el 18 por ciento de los pacientes con reflujo gastroesofágico pero que tienen una unión gastroesofágica de apariencia normal.⁴⁵



El esófago de Barrett se complica con frecuencia por la formación de estenosis, úlceras y por sangrado. La condición es precursora de adenocarcinoma en el esófago y cardias gástrico, lo que es motivo de preocupación. La incidencia promedio de adenocarcinoma de esófago en los pacientes con esófago de Barrett es de uno en 100 pacientes- año de seguimiento.⁴⁵ El riesgo de cáncer de esófago es entre 30 a 40 veces mayor que en la población general. Sin embargo,

la mayoría de los pacientes mueren por otras causas. En un estudio con una duración promedio de 9.3 años de seguimiento, solo el 2.5 por ciento de los pacientes con esófago de Barrett murieron por carcinoma esofágico.⁴⁵

La progresión neoplásica de esta condición se asocia con un proceso de inestabilidad genómica que produce aneuploidía y alteraciones proliferativas. La inestabilidad genómica produce pérdida de la heterocigocidad de varios genes supresores de tumores, como *p53* (17q), *APC*, *MCC* (5a), *DCC* (18q) y *Rb* (13q). Las mutaciones y la pérdida alélica de *p53* precede el desarrollo de aneuploidía y carcinoma en pacientes con esófago de Barrett.⁴⁶

Desde el punto de vista histológico, la metaplasia progresa a displasia y finalmente a carcinoma. El tiempo requerido para esta progresión se desconoce. En todos los pacientes con esófago de Barrett se recomienda la vigilancia endoscópica en busca de cáncer y un protocolo vigoroso de biopsias.⁴⁷ Si se encuentra displasia indefinida o de grado bajo es adecuada la vigilancia cada 12 meses. Si se detecta displasia de grado alto la endoscopia debe repetirse poco después para definir la extensión de la displasia y realizar una búsqueda más intensa de un carcinoma. Es claro que debe realizarse esofagectomía si se encuentra cáncer; sin embargo, si la segunda endoscopia solo muestra displasia severa, no se ha definido del todo el tratamiento adecuado. Este debe individualizarse de acuerdo con el riesgo quirúrgico del paciente, sus preferencias y el cumplimiento de la vigilancia endoscópica.⁴⁷

En general la eficacia de la vigilancia endoscópica no se ha establecido, y existe importante variación interobservador en la interpretación de la displasia.^{47,48} En la actualidad se realizan estudios prospectivos a largo plazo sobre el impacto de los programas de vigilancia. En el futuro, las técnicas de citometría de flujo y genética molecular podrán mejorar los programas de vigilancia en los pacientes con esófago de Barrett.

El tratamiento médico del esófago de Barrett es semejante al de la esofagitis severa. Suele requerirse tratamiento prolongado con inhibidores de la bomba de protones. No existen evidencias convincentes que sugieran que cualquier tratamiento médico prolongado o quirúrgico antirreflujo produce regresión total de los cambios de Barrett o disminuye el riesgo de carcinoma.⁴⁹ Los estudios preliminares de regeneración del epitelio escamoso después del tratamiento endoscópico ablativo con laser, coagulación multipolar o tratamiento fotodinámico son incipientes y requieren de confirmación.^{50,51} Los reportes de regresión del esófago de Barrett por tratamiento, en especial en pacientes que tienen cambios solo en segmentos pequeños, deben analizarse con precaución porque el diagnóstico de cambios de Barrett en estos pacientes con frecuencia no es muy contundente.⁵²

HERNIA HIATAL

La hernia hiatal consiste en la protrusión de una porción del estómago a través del hiato del diafragma y hacia la cavidad torácica. El tipo de hernia hiatal deslizante, formada por el movimiento de la porción superior del estómago a través de un hiato de mayor tamaño, puede identificarse en alrededor del 30 por ciento de los pacientes que son sometidos a radiografías del tracto digestivo superior. Debido a que es frecuente que coexistan la hernia hiatal y la esofagitis péptica, se ha considerado en forma errónea que existe una relación causa-efecto entre ambas. Muchos pacientes con hernia hiatal no tienen síntomas de esofagitis por reflujo; sin embargo, la mayoría de los pacientes con esofagitis por reflujo sí tienen hernia hiatal. El papel exacto de la hernia hiatal en la patogenia del reflujo gastroesofágico no se ha definido. Para los pacientes con hernia hiatal asintomáticos no se requiere tratamiento.

La hernia paraesofágica consiste en que un segmento del estómago se encuentra por arriba del diafragma junto al esófago, pero la unión esofagogástrica se encuentra por debajo del diafragma. Esta rara variedad de hernia se relaciona frecuentemente con síntomas de plenitud o dolor posprandial inmediato. Se recomienda la corrección

quirúrgica de estas hernias, ya que pueden complicarse con ulceración o estrangulamiento y perforación subsecuente.

ANILLOS Y PLIEGUES ESOFAGICOS

Se han reportado dos tipos de anillos esofágicos, mucosos y musculares. Ocurren en el 5 a 10 por ciento de los pacientes sometidos a serie esofagogastroduodenal. El anillo de tipo mucoso (anillo de Schatzki), que consiste en mucosa y submucosa redundantes cubiertas por mucosa epidermoide de apariencia normal, se localiza en la unión escamocolumnar. Se aprecia como un angostamiento simétrico y circunferencial de menos de 3 mm de grosor. El tipo muscular de anillo consiste en músculo hipertrofiado o hipertónico cubierto por mucosa normal y que suele localizarse 1 a 2 cm por arriba de la unión escamocolumnar. Los anillos musculares son generalmente más gruesos (4 a 5 mm) que los mucosos y pueden asociarse con trastornos motores del esófago. Ambos tipos de anillos se asocian con hernia hiatal y pueden relacionarse con estenosis en forma de anillo inducidas por esofagitis por reflujo.

Solo un pequeño número de pacientes con anillos esofágicos tienen síntomas, siendo la disfagia intermitente el más común. Con más frecuencia los síntomas aparecen a principios de la edad adulta y ocurren en forma intermitente toda la vida. La disfagia parece ser más prevalente cuando los pacientes sufren estrés emocional o comen con rapidez. Para los pacientes sintomáticos es adecuado el tratamiento con dilatadores de calibre amplio. La disfagia recurre con frecuencia, pero puede repetirse la dilatación en forma segura y eficaz. El tratamiento por tiempo prolongado con inhibidores de la bomba de protones puede disminuir la recurrencia de la disfagia al evitar la formación de cicatrices causadas por reflujo gastroesofágico. En los raros casos en los que la dilatación fracasa, es útil la incisión endoscópica del anillo con electrocauterio. Rara vez se requiere de cirugía.^{53,54}

Los pliegues esofágicos son membranas de mucosa epidermoide que suelen encontrarse en la pared anterior del esófago cervical. Son raros los pliegues a la mitad del esófago. Se ha reportado una mayor incidencia de carcinoma faríngeo y esofágico cervical en pacientes con pliegues esofágicos cervicales. La mayoría de los pacientes están asintomáticos; la disfagia intermitente es el síntoma habitual y se trata con facilidad con un dilatador de gran calibre.⁵⁵

ACALASIA

La acalasia es un síndrome caracterizado por la combinación de aperistalsis e hipertonía del esfínter esofágico inferior. Como resultado, el esófago se va dilatando gradualmente, llegando a ser tan voluminoso en etapas tardías que puede ocupar una cuarta parte del ancho del tórax. Se desconoce la causa de esta enfermedad, pero sí se sabe que está relacionada con ausencia o reducción significativa en el número total de neuronas del plexo mientérico en las capas musculares del esófago. Aunque la enfermedad de Chagas (tripanosomiasis americana) puede provocar un síndrome con características clínicas, funcionales e histológicas indistinguibles de la acalasia, sus manifestaciones más comunes son las producidas por afección del miocardio y por megalocolon, alteraciones que no se ven en pacientes con acalasia.

La acalasia se desarrolla principalmente en pacientes de 25 a 60 años de edad. Los pacientes manifiestan una sensación de llenura en el tórax durante las comidas, que evoluciona en forma progresiva a disfagia con la ingestión de líquidos o sólidos, con pérdida subsecuente de peso. Ocurre regurgitación de comida no digerida en el 60 a 90 por ciento de los pacientes, 10 por ciento de los cuales sufren después complicaciones broncopulmonares.⁵⁶ En las fases tempranas de la enfermedad el 30 a 50 por ciento de los pacientes con acalasia refieren dolor torácico

subesternal que se inicia al comer, aunque puede despertar al paciente por la noche.⁵⁶ El 25 a 45 por ciento de los pacientes sufren pirosis.⁵⁶ La pirosis es causada por producción de ácido láctico debido a la fermentación bacteriana de comida retenida en el esófago, y no por reflujo gastroesofágico.

La acalasia no es difícil de diagnosticar. La dilatación del cuerpo del esófago y la retención de bario por arriba de un pico denominado de pájaro, por arriba de la unión gastroesofágica, son los cambios típicos en el estudio con bario. La endoscopia confirma la dilatación esofágica y excluye una estenosis permanente en la unión gastroesofágica. Sin embargo, debido a que la dilatación esofágica puede no ser obvia al inicio del padecimiento, el diagnóstico de acalasia siempre debe confirmarse por manometría esofágica. Los hallazgos manométricos incluyen ausencia de peristalsis en el músculo liso del esófago, relajación incompleta del esfínter esofágico inferior, elevación en la presión del esfínter esofágico inferior y aumento de la presión intraesofágica en relación con la basal gástrica. La ausencia de peristalsis es el único criterio absoluto que se requiere para hacer el diagnóstico de acalasia. Alrededor del 10 por ciento de los pacientes mayores de 60 años y con probable acalasia tienen pseudoacalasia por una neoplasia. A diferencia de la manometría esofágica, la endoscopia con biopsia puede diferenciar entre estas dos condiciones. Además, los pacientes con acalasia tienen mayor riesgo de desarrollar carcinoma epidermoide del esófago.⁵⁷

El tratamiento de la acalasia es paliativo. El objetivo incluye relajar el esfínter esofágico inferior con agentes farmacológicos o la interrupción del músculo del esfínter por medio de dilataciones con balón o por una esofagotomía quirúrgica. Solo la dilatación y la miotomía han demostrado proporcionar beneficio a largo plazo, y existe controversia sobre cuál de estas modalidades debe emplearse como primer tratamiento.^{56,58,59} La dilatación del esfínter esofágico inferior con un balón de 3 a 4 cm de diámetro produce alivio en alrededor del 80 por ciento de los pacientes que son buenos candidatos para cirugía.⁶⁰ Los pacientes más jóvenes tienen menos porcentaje de respuesta a la dilatación. Alrededor del 40 por ciento de los pacientes puede requerir dilataciones repetidas, y cerca del 10 por ciento necesitará miotomía 5 a 7 años después de la dilatación inicial.^{58,60} En alrededor del 5 por ciento de los pacientes ocurre perforación esofágica como resultado de una dilatación neumática.^{58,60} Los pacientes que presentan pérdida relativamente escasa de peso y mínima dilatación esofágica pueden tener más riesgo de perforación durante la dilatación neumática.^{61,62} Aunque la mayoría de estas perforaciones requieren de reparación quirúrgica, las perforaciones pequeñas y localizadas pueden ser tratadas solo con observación, nada por vía oral y antibióticos.

Para los pacientes que no son buenos candidatos a cirugía, es adecuado el uso de nifedipina y nitratos por vía sublingual. La nifedipina (20 a 40 mg por vía sublingual antes de los alimentos) disminuye o elimina la disfagia en la mayoría de los pacientes con acalasia.⁶³ El dinitrato de isosorbide (5 mg sublingual antes de las comidas) puede ser más efectivo que la nifedipina, pero son frecuentes la cefalea y el rubor facial secundarios a su uso.⁶³ La eficacia a largo plazo de estos agentes farmacológicos es motivo de controversia.^{63,64}

La inyección endoscópica de toxina botulínica en el esfínter esofágico inferior es otro método no invasivo para tratar la acalasia.⁶⁵ La toxina botulínica induce parálisis en el músculo esquelético al unirse a terminales presinápticas de nervios colinérgicos e inhibe la liberación de acetilcolina en la unión neuromuscular. Quizá reduce la presión del esfínter esofágico inferior al disminuir la inervación colinérgica excitatoria del músculo del esfínter, causando denervación química. Alrededor del 80 a 90 por ciento de los pacientes tratados con toxina botulínica presentan mejoría significativa de la disfagia poco después del tratamiento.⁶⁵⁻⁶⁷ En un estudio pequeño y controlado, la eficacia de la inyección por toxina botulínica fue semejante a la de la dilatación neumática.⁶⁷ Los pacientes mayores de 50 años y los que tienen acalasia vigorosa responden mejor a este tratamiento.⁶⁸ La presencia de dolor torácico subesternal leve y temporal fue el único efecto adverso reportado en alrededor del 18 por ciento de estos

pacientes.^{65,66} Sin embargo, solo la tercera parte tuvo una respuesta sostenida a 6 meses. La mayoría de los pacientes requerirá un segundo tratamiento en 1 año, y el 60 por ciento responderá a él.⁶⁸ Aún debe definirse la eficacia y seguridad a largo plazo de la inyección intraesfintérica de toxina botulínica para el tratamiento de la acalasia. En la actualidad los tratamientos farmacológicos de la acalasia se usan en forma inicial para pacientes con riesgo alto de complicaciones por la dilatación o cirugía, o para los que están reacios a aceptar los riesgos de estos tratamientos mecánicos.

Los pacientes con acalasia que son refractarios a la dilatación o tratamiento médico pueden requerir miotomía quirúrgica del esfínter esofágico inferior. La miotomía suele aliviar la disfagia, pero el 10 por ciento de los pacientes desarrolla esofagitis por reflujo.⁶⁵ Se ha reportado el uso de la esofagotomía toracoscópica para tratar a pacientes con acalasia.⁶⁹ El periodo de recuperación después de este procedimiento puede ser más corto que en la miotomía quirúrgica convencional, pero la eficacia y seguridad a largo plazo de este método no ha sido aún bien establecida.

TRASTORNOS ESPÁSTICOS DE LA MOTILIDAD

El término trastornos espásticos de la motilidad se refiere a un grupo de padecimientos del esófago distal que suele manifestarse por disfagia, dolor torácico o ambos. Los estudios manométricos del esófago muestran un espectro de alteraciones en la contracción. Las entidades mejor definidas incluyen el espasmo esofágico difuso (contracciones simultáneas en el 10 por ciento al deglutir líquidos), el esófago de cascanueces (aumento en la presión peristáltica del esófago distal), y el esófago inferior hipertenso (aumento en la presión de reposo del esfínter con relajación y peristalsis normales).⁷⁰ Sin embargo, la mayoría de los pacientes con trastornos espásticos de la motilidad tienen alteraciones múltiples de la contracción (contracciones no transmitidas, retrógradas y prolongadas) que no pueden clasificarse con facilidad. La fisiopatología de estos trastornos no se comprende del todo. Se han implicado alteración en la percepción del dolor y disfunción de la innervación autonómica del esófago, pero no se han demostrado cambios permanentes en las fibras neurales semejantes a las observadas en la acalasia.⁷⁰

Existe disfagia intermitente con la ingestión de líquidos o sólidos en el 30 a 60 por ciento de los pacientes con trastornos espásticos de la motilidad.⁷⁰ Esta suele no ser progresiva y pocas veces causa pérdida importante de peso. Alrededor del 80 a 90 por ciento de los pacientes con trastornos espásticos de la motilidad pueden referir dolor torácico subesternal recurrente que puede ser opresivo. Debido a su localización e intensidad, el dolor producido por el espasmo esofágico puede simular al de la enfermedad coronaria. El dolor torácico causado por el espasmo esofágico no siempre se acompaña de disfagia.

La prueba diagnóstica esencial para estos trastornos de la motilidad es la manometría esofágica. Sin embargo, con frecuencia es difícil establecer una correlación entre las alteraciones registradas durante la contracción y los síntomas del paciente. El dolor torácico causado por espasmo esofágico difuso no es constante y puede no observarse durante los estudios manométricos. Son indispensables las pruebas de provocación que se realizan durante los estudios manométricos para reproducir el dolor torácico y poder establecer que el espasmo esofágico es la causa de estos síntomas. La prueba más utilizada incluye la administración de cloruro de edrofonio por vía intravenosa (80 µg/kg).⁷¹ Alrededor del 30 por ciento de los pacientes con dolor torácico no cardíaco desarrollan dolor torácico durante la prueba, mientras que los individuos normales no tendrán síntomas. La administración de placebo causa el dolor en solo el 6 por ciento de los pacientes con dolor torácico no cardíaco. La vigilancia ambulatoria prolongada de la motilidad puede ser la mejor prueba para realizar el diagnóstico.

El tratamiento consiste en infundir confianza al paciente e intentar disminuir los síntomas. Si se demuestra reflujo

asociado, deberá iniciarse tratamiento intensivo contra éste.⁷² Se han evaluado los relajantes musculares, como los nitratos de acción prolongada, los bloqueadores de los canales del calcio y los anticolinérgicos como terapia potencial para estos pacientes. A pesar de la capacidad de estos agentes para corregir algunas de las alteraciones manométricas, la eficacia para proporcionar alivio sintomático ha sido inconstante.^{70,71} Para los pacientes con espasmo sintomático asociado a estrés, los medicamentos ansiolíticos o antidepresivos como la trazodona pueden causar mejoría global.⁷³ Un reporte preliminar sugiere que la inyección con toxina botulínica en el esfínter esofágico inferior puede ser útil en estos pacientes, pero esta observación requiere ser confirmada.⁷⁴ En raras ocasiones los síntomas de espasmo difuso son tan incapacitantes que debe considerarse la dilatación neumática o una intervención quirúrgica.

ENFERMEDADES DEL TEJIDO CONJUNTIVO

La esclerodermia es la enfermedad del tejido conjuntivo que con más frecuencia afecta al esófago, pero la polimiositis puede causar cambios esofágicos semejantes. Hasta el 80 por ciento de los pacientes con esclerodermia pueden tener afección esofágica.⁷⁶ Existen dos aspectos del defecto funcional: Primero, la onda peristáltica que se desarrolla al deglutir viaja sólo a través del tercio superior del esófago y después cesa, causando un retraso en el transporte del alimento hacia el estómago. Segundo, la presión de reposo del esfínter esofágico inferior disminuye de un nivel normal de 15 a 20 mm Hg a 0 o 5 mm Hg, causando reflujo gastroesofágico de ácido. El estudio histopatológico puede revelar disminución en el número de fibras de músculo liso y remplazo por tejido fibroso, así como atrofia de las fibras nerviosas locales. Como podría esperarse por los eventos fisiopatológicos, los pacientes con esclerodermia pueden desarrollar esofagitis severa por reflujo, que se manifiesta por pirosis persistente. Sin embargo, el 25 por ciento de los pacientes puede estar asintomático. La disfagia no es frecuente en las etapas tempranas de la evolución, quizá porque la aperistalsis se acompaña de relajación del esfínter esofágico, lo que permite vaciamiento del esófago por gravedad. Sin embargo, el reflujo crónico de ácido gástrico puede causar una estenosis péptica en el 10 por ciento de los pacientes.⁷⁶

Aunque el tratamiento de la esofagitis erosiva en los pacientes con esclerodermia no es totalmente satisfactorio, está indicada la supresión agresiva de ácido. Para los enfermos con esofagitis severa, el tratamiento crónico con inhibidores de la bomba de protones puede provocar alivio sintomático significativo. A pesar de un esquema óptimo de tratamiento antirreflujo, con frecuencia se desarrollan estenosis, pero no parece existir un mayor riesgo de desarrollo de cáncer de esófago.⁷⁶

ESOFAGITIS POR MEDICAMENTOS

La ingesta de fármacos en forma de tabletas puede causar lesión cáustica aguda del esófago.⁷⁷ Es frecuente el retraso en el tránsito de las tabletas por el esófago incluso en personas con motilidad esofágica normal. Las pastillas deben deglutirse junto con por lo menos 100 ml de agua, y el paciente debe permanecer de pie por lo menos durante 90 segundos para asegurar que el medicamento pase con rapidez hacia el estómago. Una gran lista de medicamentos puede producir esofagitis aguda, con más frecuencia la aspirina y otros antiinflamatorios no esteroideos, cloruro de potasio, sulfato ferroso, ácido ascórbico y tetraciclinas. La mayoría de los individuos afectados presentan odinofagia y disfagia súbitas, en especial cuando se ingieren alimentos sólidos y líquidos ácidos, como cítricos. Menos del 20 por ciento de los pacientes puede presentar disfagia progresiva no dolorosa.⁷⁷ En la endoscopia se observan eritema, friabilidad y pequeñas ulceraciones en los tercios medio y distal del esófago. En raros casos puede desarrollarse hemorragia, ulceración profunda y estenosis. Una vez hecho el diagnóstico, el cese temporal del medicamento agresor permite la cicatrización en alrededor de 1 semana. Con frecuencia se prescriben antagonistas de los

receptores H_2 , sucralfato y xilocaína viscosa al 2 por ciento, pero su papel terapéutico en este problema no se ha estudiado del todo.

ESOFAGITIS Y ESTENOSIS POR CAUSTICOS

La ingestión accidental de álcalis o ácidos y la deglución intencional de agentes cáusticos son causas cada vez más importantes de lesión esofágica y gástrica. Si se ingiere, la solución concentrada de hidróxido de sodio usada para limpiar los drenajes puede producir graves lesiones esofagogástricas. El material cáustico en presentación sólida (i.e., lejía sólida) tiende a adherirse en forma local a la mucosa de la boca y de la faringe. Los álcalis fuertes (como el hidróxido de sodio o potasio) producen destrucción inmediata de la mucosa oral y faríngea, y causan la forma aguda más grave de esofagitis química, con estenosis subsecuente. Aunque no ocasionan lesiones esofágicas tan graves como los álcalis fuertes, las bases débiles (hidróxido de amonio), los ácidos débiles (acético, fosfórico) y los blanqueadores, con frecuencia pasan con facilidad al estómago y pueden causar lesiones gástricas importantes.

Si el paciente refiere antecedentes de ingestión de algún agente cáustico, deberá examinarse en forma cuidadosa la cavidad oral y la faringe. En la mayoría de los casos de ingestión de cáusticos se observan quemaduras orales agudas, pero algunos pacientes no presentan dolor o bien, éste es leve; sin embargo, casi el 50 por ciento de los casos sin afección bucal o faríngea presentarán esofagitis química. En el 6 por ciento de los casos ocurre muerte por destrucción extensa de tejidos profundos y perforación, y se desarrolla estenosis esofágica 2 a 8 semanas después de la lesión aguda en el 10 al 30 por ciento de los pacientes que ingieren un álcalis fuerte. La estenosis del antro gástrico es una complicación tardía poco frecuente.

En vista de que ocurre cierto grado de lesión esofágica en casi todos los individuos que ingieren agentes cáusticos líquidos, sobre todo cuando contienen álcalis fuertes, es indispensable realizar la endoscopia diagnóstica con un instrumento de diámetro pequeño (< 1 cm) cuando el paciente acuda a la primera consulta. A pesar de la preocupación natural de producir una perforación faríngea o esofágica, el uso del endoscopio flexible de diámetro pequeño no parece acompañarse de aumento en la morbilidad atribuida a este procedimiento. Si se observan lesiones importantes en el esófago, la exploración del estómago debe diferirse para una endoscopia ulterior. Los pacientes que presentan edema agudo notable y hemorragias o úlceras en el esófago o estómago deben ser hospitalizados y recibir tratamiento con bloqueadores de los receptores H_2 . La nutrición enteral por medio de una sonda nasointestinal flexible colocada por fluoroscopia es eficaz y segura.⁷⁸

Se ha demostrado que la administración de antibióticos y esteroides disminuye el riesgo de estenosis esofágica en animales que recibieron agentes cáusticos por vía oral, pero no se ha confirmado la utilidad de estos medicamentos en humanos. Un estudio controlado no mostró ningún beneficio con el tratamiento esteroideo.⁷⁹ La dilatación profiláctica y la colocación de una férula para evitar la formación de estenosis tampoco ha demostrado ser de utilidad en los estudios clínicos.

Si se confirma la presencia de una estenosis, deben realizarse estudios con bario, iniciando el tratamiento con dilatación a la primera queja de disfagia después de la fase aguda.⁷⁸ Aunque rara vez está indicada en pacientes con destrucción tisular aguda, la cirugía puede ser necesaria si se desarrolla estenosis esofágica, ya que ésta pueden ser resistente a la dilatación. Las estenosis extensas pueden requerir finalmente la resección completa del tejido afectado, con interposición de yeyuno o de colon.¹⁰⁹

INFECCIONES ESOFAGICAS

El aumento en el número de pacientes con infecciones esofágicas puede atribuirse directamente a la epidemia de infección por VIH y a los tratamientos inmunosupresores intensos que se requieren en el tratamiento del cáncer, el trasplante de órganos sólidos y el trasplante de médula ósea. En condiciones de inmunosupresión extrema acompañada de agranulocitosis, microorganismos que suelen ser incapaces de invadir el esófago pueden causar esofagitis local intensa, con diseminación secundaria a otros órganos.⁸⁰⁻⁸² *Candida*, citomegalovirus (CMV) y el virus del herpes simple tipo 1 (VHS-1) son las causas más comunes de infecciones esofágicas en estos casos. Otros patógenos responsables son VIH, *Mycobacterium tuberculosis*, complejo *M. avium*, *Pneumocystis carinii*, *Cryptosporidium*, *Aspergillus*, *Histoplasma*, virus Epstein-Barr, *Nocardia* y *Leishmania donovani*.⁸⁰ Es común la infección concomitante con múltiples organismos.

Pueden desarrollarse pequeñas ulceraciones esofágicas durante la seroconversión de la infección por VIH, y pueden presentarse ulceraciones dolorosas y profundas sin un agente causal identificable aunadas con otras infecciones oportunistas del esófago en los pacientes con SIDA. El VIH ha sido implicado como el causante de estas úlceras, pero la evidencia no es concluyente.⁸² En los pacientes sometidos a trasplante de órganos sólidos o de médula ósea la esofagitis infecciosa suele presentarse varias semanas después. La esofagitis por *Candida* es más común en pacientes con trasplante renal que en pacientes con trasplante de hígado o corazón, quizá por el riesgo concomitante de diabetes mellitus en los receptores de trasplante renal. La esofagitis infecciosa es más severa en los receptores de médula ósea que de órganos sólidos. Sin embargo, el riesgo de infección esofágica ha disminuido en forma significativa en todos los pacientes trasplantados por el uso de tratamiento profiláctico (ver adelante).

Los síntomas de presentación de la esofagitis infecciosa pueden variar de acuerdo con el patógeno. Se reportan disfagia y odinofagia en el 95 por ciento de los pacientes con úlceras idiopáticas asociadas a VIH, pero en solo el 60 a 80 por ciento de los que tienen otras infecciones esofágicas. Alrededor de la tercera parte de los pacientes con esofagitis causada por *Candida*, VHS-1 o VIH pueden tener lesiones orales, pero éstas no se han reportado en pacientes con esofagitis por CMV. Se observa candidiasis oral en el 75 por ciento de los pacientes con esofagitis por *Candida*, pero la presencia de monilia oral no elimina la posibilidad de otras causas infecciosas de la esofagitis. La náusea, el vómito, el dolor abdominal y la fiebre se observan con más frecuencia en pacientes con esofagitis por CMV que en pacientes con esofagitis causada por otros organismos, lo que sugiere infección multiorgánica por este virus.

La endoscopia es el estándar de oro en el diagnóstico de la esofagitis infecciosa. En pacientes con infecciones micóticas y virales se observan placas elevadas, amarillas o blancas, que miden de 0.1 a 0.5 cm de diámetro y que pueden tener una depresión central ulcerada. La apariencia endoscópica de las lesiones suele ser inadecuada para identificar al patógeno específico.^{80,83} Debe practicarse cepillado y toma de biopsia bajo visión directa para cultivo y examen virológico e histológico. La citología por cepillado es la técnica más sensible para diagnosticar esofagitis micóticas y virales.⁸²

El tratamiento de la esofagitis por *Candida* varía de acuerdo con la gravedad de la inmunosupresión. Para pacientes que no sufren de inmunosupresión o en quienes esta es mínima, como los que tienen diabetes, son adecuados los agentes orales no absorbibles, como los trociscos de clotrimazol. Para los pacientes con alteración en la función de los linfocitos, como los que tienen SIDA, el fluconazol por vía oral es el tratamiento de elección.⁸⁴ En los enfermos con granulocitopenia severa puede requerirse anfotericina B por vía intravenosa para evitar la diseminación sistémica de la *Candida*.

La eficacia de varios agentes antivirales para la esofagitis por virus no está bien demostrada. En estudios no

controlados el ganciclovir y el foscarnet fueron eficaces en el tratamiento de la esofagitis por CMV.^{85,86} Sin embargo, un estudio controlado de ganciclovir en los pacientes con trasplante de médula ósea y gastroenteritis y esofagitis por CMV no demostró mejoría clínica.⁸⁷ La dosis de ganciclovir es de 5 mg/kg IV cada 12 horas por 2 semanas, y después una vez al día para mantenimiento, si está indicado. La dosis de foscarnet es de 60 mg/kg IV cada 8 horas (o 90 mg/kg IV cada 12 horas) durante 2 semanas, y después 90 a 120 mg/kg/día para mantenimiento, si está indicado.⁸⁰

Estudios limitados han sugerido que el aciclovir es eficaz para la esofagitis herpética.⁸⁸ La dosis de aciclovir es de 200 a 400 mg por vía oral cinco veces al día por 2 semanas o 250 mg/m² IV cada 8 horas por 2 semanas.⁸⁰ Los pacientes resistentes a aciclovir deben recibir foscarnet, 60 mg/kg IV cada 8 horas (o 90 mg/kg IV cada 12 horas) durante 2 semanas, después 90 a 120 mg/kg para mantenimiento, si está indicado.

En algunos estudios se ha reportado que los esteroides son eficaces en las úlceras esofágicas idiopáticas asociadas con VIH.⁸² Los pacientes que responden suelen tener alivio sintomático en algunos días después del tratamiento. Al parecer, la administración oral de prednisona durante 4 semanas, 40 mg/día disminuyendo 10 mg por semana, parece ser el mejor esquema. Pueden desarrollarse infecciones oportunistas durante el tratamiento esteroideo.

Existen varios esquemas profilácticos disponibles para prevenir el desarrollo de esofagitis infecciosa en pacientes sometidos a trasplante de órganos sólidos o de médula ósea.⁸⁰ La esofagitis por CMV se previene mejor por la administración de ganciclovir, 5 mg/kg IV cada 12 horas durante 5 días, después diario como tratamiento de mantenimiento. La esofagitis herpética puede prevenirse administrando aciclovir, sea oral (200 a 400 mg cuatro o cinco veces al día u 800 mg dos veces al día durante el periodo de máxima inmunosupresión) o intravenosa (250 mg/m² cada 12 horas durante el periodo de máxima inmunosupresión).

DIVERTICULOS ESOFAGICOS

Existen tres tipos de divertículos esofágicos, clasificados de acuerdo a su localización y, en cierto modo, a su posible etiología.

Divertículo de Zenker

Este divertículo se desarrolla en las porciones superiores del esófago, generalmente por arriba del músculo cricofaríngeo.⁸⁹ La mayoría de los pacientes con esta forma de divertículo desarrollan incoordinación de la motilidad esofágica. Normalmente el esfínter esofágico superior, que se encuentra a la altura del músculo cricofaríngeo, se relaja al momento de deglutir y se contrae una vez que la onda peristáltica ha hecho pasar el bolo más allá del propio esfínter. En los pacientes con divertículo de Zenker el esfínter esofágico superior se relaja normalmente, pero se contrae en forma prematura, antes de que la onda peristáltica llegue. La peristalsis aumenta para vencer el obstáculo, lo que conduce con el tiempo a la formación de una bolsa en la pared posterior del esófago, por arriba del esfínter. Esta bolsa es el divertículo de Zenker, el cual puede producir disfagia transitoria y sutil que generalmente no es muy molesta para el enfermo. Los síntomas más comunes son los gorgoros que se producen en la garganta después de la deglución de los alimentos, halitosis, la sensación de un cuerpo extraño en el cuello y la posible aparición de una masa. Existe el riesgo de regurgitación de alimentos acumulados en el divertículo, lo cual puede ser particularmente peligroso cuando el paciente está dormido, ya que existe la posibilidad de broncoaspiración. Un divertículo de Zenker con diámetro mayor a 3 cm puede producir disfagia u obstrucción severas en etapas tardías de la enfermedad [*ver adelante, Tratamiento*].

Divertículo mesoesofágico

El divertículo mesoesofágico, puede clasificarse desde el punto de vista radiográfico como de presión o de tracción.⁹⁰ Los divertículos de tracción pueden ser causados por la retracción del esófago por cicatrización de las estructuras pulmonares adyacentes, como puede ocurrir en la tuberculosis. El divertículo de presión suele asociarse con trastornos inespecíficos de la motilidad esofágica. La mayoría de los divertículos mesoesofágicos son pequeños y no producen síntomas significativos. Por lo general se detectan en forma accidental en el momento de realizar una serie gastrointestinal por otro motivo.

Divertículo epifrénico

El divertículo epifrénico se desarrolla cerca del esfínter esofágico inferior. Dada su localización, esta dilatación en forma de saco se relaciona frecuentemente con una incoordinación entre la función del esfínter esofágico inferior y la onda peristáltica que conduce al bolo alimenticio hacia el estómago. Si el divertículo es grande puede desarrollarse regurgitación nocturna, con lo cual aparecerán obstrucción esofágica y disfagia.

Tratamiento

Los divertículos esofágicos generalmente no requieren de tratamiento, a menos que se acompañen de regurgitación de alimentos o de broncoaspiración. Se han diseñado varias técnicas quirúrgicas.⁹¹ Si el saco no se ha adherido a los tejidos adyacentes, podrá realizarse una resección sencilla de ese divertículo. Algunos pacientes requerirán de un procedimiento en dos tiempos: movilización del divertículo en la operación inicial y resección del saco diverticular una vez que se ha formado tejido de granulación. En el divertículo de Zenker puede ser de utilidad realizar una miotomía cricofaríngea. Se ha notificado del uso de un endoscopio flexible para incidir el tabique entre el divertículo de Zenker y la luz del esófago.^{92,93} Esta técnica parece ser más adecuada para los pacientes con riesgo quirúrgico alto. Sin embargo, aún no se determina la eficacia y seguridad a largo plazo de este procedimiento. Los divertículos mesoesofágicos generalmente no requieren de tratamiento quirúrgico. Está indicado el tratamiento médico del espasmo difuso o acalasia (ver antes) antes de pensar en el tratamiento quirúrgico de un divertículo epifrénico. No se aconseja la resección simple del divertículo epifrénico por las alteraciones motoras asociadas del esófago inferior.

CANCER DEL ESOFAGO

El cáncer del esófago es uno de los trastornos malignos más comunes en el mundo. Su incidencia varía mucho en cada región. En los Estados Unidos los afroamericanos tienen un riesgo cuatro a cinco veces mayor de este tipo de cáncer que sus compatriotas caucásicos. Los factores predisponentes más importantes son la ingestión abundante de bebidas alcohólicas y el tabaquismo. El adenocarcinoma del esófago, que antes era raro en los Estados Unidos, ha aumentado rápidamente en incidencia durante las últimas dos décadas.⁴⁵ La mayoría de los adenocarcinomas del esófago se originan de un esófago de Barrett, y la enfermedad afecta principalmente varones de raza blanca.

El pronóstico para los pacientes con cualquiera de los dos tipos de carcinoma esofágico es malo: la supervivencia a 5 años es menor del 10 por ciento porque el diagnóstico suele hacerse cuando la enfermedad ya está avanzada. En las regiones del mundo que tienen programas de vigilancia para detección temprana parece que pasan 5 años para que la displasia severa se convierta en un carcinoma epidermoide temprano, varios años más para que sea un cáncer avanzado,⁹⁴ datos que enfatizan la importancia de la detección temprana. Aunque la esofagectomía es el tratamiento estándar para el carcinoma esofágico temprano, los reportes preliminares de tratamiento fotodinámico

endoscópico sugieren que esta técnica puede tener una eficacia equivalente.^{94,95} Por lo tanto, es importante que la estadificación preoperatoria sea exacta. La ultrasonografía endoscópica, que incluye el uso de un endoscopio fibróptico con un transductor de ultrasonido, permite determinar con más exactitud que los otros métodos preoperatorios (como la tomografía computada y la resonancia magnética) la estadificación local y la posibilidad de resección del tumor.⁹⁶

Reconocimientos

Figuras 1 y 2 Talar Agasyan.

Bibliografía

1. Blot WJ, Devesa SS, Kneller RW, et al: Rising incidence of adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. JAMA 265:1287, 1991
2. Blot WJ, Devesa SS, Fraumeni JF Jr: Continuing climb in esophageal carcinoma: an update. JAMA 270:1320, 1993 8360967
3. Ekberg O, Olsson R: Dynamic radiology of swallowing disorders. Endoscopy 29:439, 1997 9342561
4. Rubesin SE: Oral and pharyngeal dysphagia. Gastroenterol Clin North Am 24:331, 1995
5. Baron TH, Richter JE: The use of esophageal function tests. Adv Intern Med 38:361, 1993
6. Klein HA: Esophageal transit scintigraphy. Semin Nucl Med 25:306, 1995
7. Glade MJ: Continuous ambulatory esophageal pH monitoring in the evaluation of patients with gastroesophageal reflux: diagnostic and therapeutic technology assessment (DATTA). JAMA 274:662, 1995
8. Jamieson JR, Stein HJ, DeMeester TR, et al: Ambulatory 24-h esophageal pH monitoring: normal values, optimal thresholds, specificity, sensitivity, and reproducibility. Am J Gastroenterol 87:1102, 1992 1519566
9. Kahrilas PJ, Clouse RE, Hogan WJ: American Gastroenterological Association technical review on the clinical use of esophageal manometry. Gastroenterology 107:1865, 1994 7958705

10. Waring JP, Hunter JG, Oddsdottir M, et al: The preoperative evaluation of patients considered for laparoscopic antireflux surgery. *Am J Gastroenterol* 90:35, 1995 7801945
11. Castell JA, Castell DO: Upper esophageal sphincter and pharyngeal function and oropharyngeal (transfer) dysphagia. *Gastroenterol Clin North Am* 25:35, 1996 8682577
12. Richter JE: Typical and atypical presentations of gastroesophageal reflux disease: the role of esophageal testing in diagnosis and management. *Gastroenterol Clin North Am* 25:75, 1996
13. Pope CE II: Acid-reflux disorders. *N Engl J Med* 331:656, 1994
14. Dent J: Long-term aims of treatment of reflux disease, and the role of non-drug measures. *Digestion* 51(suppl 1):30, 1992
15. Castell DO, Dalton CB, Becker D, et al: Alginic acid decreases postprandial upright gastroesophageal reflux: comparison with equal-strength antacid. *Dig Dis Sci* 37:589, 1992
16. Johnson DA: Medical therapy for gastroesophageal reflux disease. *Am J Med* 92(suppl 5A):88S, 1992
17. Williams RM, Orlando RC, Bozyski EM, et al: Multicenter trial of sucralfate suspension for the treatment of reflux esophagitis. *Am J Med* 83(suppl 3B):61, 1987
18. Simon B, Dammann H-G, Muller P: Sucralfate in the treatment of reflux esophagitis in adults: an update. *Scand J Gastroenterol* 24(suppl 156):37, 1989
19. Elsborg L, Jorgensen F: Sucralfate versus cimetidine in reflux oesophagitis: a double-blind clinical study. *Scand J Gastroenterol* 26:146, 1991 2011701
20. Schutze K, Bigard MA, Van Waes L, et al: Comparison of two dosing regimens of cisapride in the treatment of reflux oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 11:497, 1997 9218072
21. New warnings added to cisapride labeling. *JAMA* 280:410, 1998

22. Sontag SJ, Hirschowitz BI, Holt S, et al: Two doses of omeprazole versus placebo in symptomatic erosive esophagitis: the U.S. multicenter study. *Gastroenterology* 102:109, 1992
23. Feldman M, Harford WV, Fisher RS, et al: Treatment of reflux esophagitis resistant to H₂-receptor antagonists with lansoprazole, a new H⁺/K⁺-ATPase inhibitor: a controlled, double-blind study. *Am J Gastroenterol* 88:1212, 1993
24. Koop H, Hotz J, Pommer G, et al: Prospective evaluation of omeprazole treatment in reflux oesophagitis refractory to H₂-receptor antagonists. *Aliment Pharmacol Ther* 4:593, 1990 1983342
25. Tytgat GNJ, Koelz H-R, Vosmaer GDC, et al: Sucralfate maintenance therapy in reflux esophagitis. *Am J Gastroenterol* 90:1233, 1995
26. Lundell L, Backman L, Ekstrom P, et al: Prevention of relapse of reflux esophagitis after endoscopic healing: the efficacy and safety of omeprazole compared with ranitidine. *Scand J Gastroenterol* 26:248, 1991
27. Vigneri S, Termini R, Leandro G, et al: A comparison of five maintenance therapies for reflux esophagitis. *N Engl J Med* 333:1106, 1995 7565948
28. Hallerback B, Unge P, Carling L, et al: Omeprazole or ranitidine in long-term treatment of reflux esophagitis. *Gastroenterology* 107:1305, 1994 7926494
29. Hatlebakk JG, Berstad A: Lansoprazole 15 and 30 mg daily in maintaining healing and symptom relief in patient with reflux esophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 11:365, 1997 9146777
30. Sontag SJ, Robinson M, Roufail W, et al: Daily omeprazole surpasses intermittent dosing in preventing relapse of oesophagitis: a U.S. multi-centre double-blind study. *Aliment Pharmacol Ther* 11:373, 1997
31. Maton PN: Omeprazole. *N Engl J Med* 324:965, 1991
32. Joelson S, Joelson I-B, Lundborg P, et al: Safety experience from long-term treatment with omeprazole. *Digestion* 51(suppl 1):93, 1992
33. Klinkenberg-Knol EC, Festen HPM, Jansen JBMJ, et al: Long-term treatment with omeprazole for refractory reflux esophagitis: efficacy and safety. *Ann Intern Med* 121:161, 1994

34. Kuipers EJ, Lundell L, Klinkenberg-Knol EC, et al: *Helicobacter pylori* plus omeprazole created risk for atrophic gastritis. N Engl J Med 334:1018, 1996 8598839
35. Laws HL, Clements RH, Swillie CM: A randomized, prospective comparison of the Nissen fundoplication versus the Toupet fundoplication for gastroesophageal reflux disease. Ann Surg 225:647, 1997 9230805
36. Civello IM, Brisinda G, Sganga G, et al: Modified Hill operation vs Nissen fundoplication in the surgical treatment of gastroesophageal reflux disease. Hepatogastroenterology 44:380, 1997 9164506
37. Coster DD, Bower WH, Wilson VT, et al: Laparoscopic Nissen fundoplication: a curative, safe, and cost effective procedure for complicated gastroesophageal reflux disease. Surg Laparosc Endosc 5:111, 1995 7773455
38. Laine S, Rantala A, Gullichsen R: Laparoscopic vs conventional Nissen fundoplication: a prospective randomized study. Surg Endosc 11:441, 1997 9153171
39. Gotley DC, Smithers BM, Rhodes M, et al: Laparoscopic Nissen fundoplication: 200 consecutive cases. Gut 38:487, 1996 8707074
40. Kmiot WA, Kirby RM, Akinola D, et al: Prospective randomised trial of Nissen fundoplication and Angelchik prosthesis in the surgical treatment of medically refractory gastro-oesophageal reflux disease. Br J Surg 78:1181, 1991 1958979
41. Spechler SJ, Department of Veterans Affairs Gastroesophageal Reflux Disease Study Group: Comparison of medical and surgical therapy for complicated gastroesophageal reflux disease in veterans. N Engl J Med 326:786, 1992 1538721
42. ASGE Technology Assessment Status Evaluation: balloon dilation of gastrointestinal tract strictures. Gastrointest Endosc 42:608, 1995
43. Smith PM, Kerr GD, Cockel R, et al: A comparison of omeprazole and ranitidine in the prevention of recurrence of benign esophageal stricture. Gastroenterology 107:1312, 1994 7926495
44. Levine DS: Barrett's esophagus. Scientific American Science & Medicine 1(5):16, 1994
45. Cameron AJ: Epidemiology of columnar-lined esophagus and adenocarcinoma. Gastroenterol Clin North Am 26:487, 1997

46. Souza RF, Meltzer SJ: The molecular basis for carcinogenesis in metaplastic columnar-lined esophagus. *Gastroenterol Clin North Am* 26:583, 1997 9309406
47. Levine DS: Management of dysplasia in the columnar-lined esophagus. *Gastroenterol Clin North Am* 26:613, 1997
48. DeMeester TR: Surgical treatment of dysplasia and adenocarcinoma. *Gastroenterol Clin North Am* 26:669, 1997
49. Ter RB, Castell DO: Gastroesophageal reflux disease in patients with columnar-lined esophagus. *Gastroenterol Clin North Am* 26:549, 1997 9309404
50. Panjehpour M, Overholt BF, Vo-Dinh T, et al: Endoscopic fluorescence detection of high grade dysplasia in Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 111:93, 1996 8698231
51. Sampliner RE: Ablative therapies for the columnar-lined esophagus. *Gastroenterol Clin North Am* 26:685, 1997
52. Kim SL, Waring JP, Spechler SJ, et al: Diagnostic inconsistencies in Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 107:945, 1994 7926484
53. Eckardt VF, Kanzler G, Willems D: Single dilation of symptomatic Schatzki rings: a prospective evaluation of its effectiveness. *Dig Dis Sci* 37:577, 1992 1551348
54. Burdick JS, Venu RP, Hogan WJ: Cutting the defiant lower esophageal ring. *Gastrointest Endosc* 39:616, 1993 8224680
55. Boyce GA, Boyce HW: Esophagus: anatomy and structural anomalies. *Textbook of Gastroenterology*, 2nd ed., Vol 2. Yamada T, Alpers DH, Owyang C, et al, Eds. JB Lippincott Co, Philadelphia, 1995, p 1156
56. Abid S, Champion G, Richter JE, et al: Treatment of achalasia: the best of both worlds. *Am J Gastroenterol* 89:979, 1994 8017394
57. Streitz JM, Ellis JH, Gibb SP, et al: Achalasia and squamous cell carcinoma of the esophagus: analysis of 241 patients. *Ann Thorac Surg* 59:1604, 1995 7771859

58. Parkman HP, Reynolds JC, Ouyang A, et al: Pneumatic dilatation or esophagomyotomy treatment for idiopathic achalasia: clinical outcomes and cost analysis. *Dig Dis Sci* 38:75, 1993 8420763
59. Spencer J: Achalasia cardia: dilatation or operation? *Gut* 34:148, 1993
60. Eckardt VF, Aignherr C, Bernhard G: Predictors of outcome in patients with achalasia treated by pneumatic dilation. *Gastroenterology* 103:1732, 1992 1451966
61. Borotto E, Gaudric M, Danel B, et al: Risk factors of oesophageal perforation during pneumatic dilatation for achalasia. *Gut* 39:9, 1996 8881799
62. Anselmino M, Perdakis G, Hinder RA, et al: Heller myotomy is superior to dilatation for the treatment of early achalasia. *Arch Surg* 132:233, 1997 9125019
63. Gelfond M, Rozen P, Gilat T: Isosorbide dinitrate and nifedipine treatment of achalasia: a clinical, manometric and radionuclide evaluation. *Gastroenterology* 83:963, 1982
64. Coccia G, Bortolotti M, Michetti P, et al: Prospective clinical and manometric study comparing pneumatic dilatation and sublingual nifedipine in the treatment of oesophageal achalasia. *Gut* 32:604, 1991 2060867
65. Pasricha PJ, Ravich WJ, Hendrix TR, et al: Intrasphincteric botulinum toxin for the treatment of achalasia. *N Engl J Med* 322:774, 1995
66. Cuilliere C, Ducrotte P, Zerbib F, et al: Achalasia: outcome of patients treated with intrasphincteric injection of botulinum toxin. *Gut* 41:87, 1997 9274478
67. Annese V, Basciani M, Perri F, et al: Controlled trial of botulinum toxin injection versus placebo and pneumatic dilation in achalasia. *Gastroenterology* 111:1418, 1996 8942719
68. Pasricha PJ, Rai R, Ravich WJ, et al: Botulinum toxin for achalasia: long-term outcome and predictors of response. *Gastroenterology* 110:1410, 1996 8613045
69. Hunter JG, Richardson WS: Surgical management of achalasia. *Surg Clin North Am* 77:993, 1997

70. Koshy SS, Nostrant TT: Pathophysiology and endoscopic/balloon treatment of esophageal motility disorders. *Surg Clin North Am* 77:971, 1997 9347827
71. Patti MG, Way LW: Evaluation and treatment of primary esophageal motility disorders. *West J Med* 166:263, 1997 9168684
72. Achem SR, Kolts BE, MacMath T, et al: Effects of omeprazole versus placebo in treatment of noncardiac chest pain and gastroesophageal reflux. *Dig Dis Sci* 42:2138, 1997 9365149
73. Clouse RE, Lustman PJ, Eckert TC, et al: Low-dose trazodone for symptomatic patients with esophageal contraction abnormalities: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 92:1027, 1987 3549420
74. Miller LS, Parkman HP, Schiano TD, et al: Treatment of symptomatic nonachalasia esophageal motor disorders with botulinum toxin injection at the lower esophageal sphincter. *Dig Dis Sci* 41:2025, 1996 8888717
75. Patti MG, Pellegrini CA, Arcerito M, et al: Comparison of medical and minimally invasive surgical therapy for primary esophageal motility disorders. *Arch Surg* 130:609, 1995 7763169
76. Lock G, Holstege A, Lang B, Scholmerich J: Gastrointestinal manifestations of progressive systemic sclerosis. *Am J Gastroenterol* 92:763, 1997 9149182
77. Kikendall JW: Pill-induced esophageal injury. *Gastroenterol Clin North Am* 20:835, 1991
78. Kikendall JW: Caustic ingestion injuries. *Gastroenterol Clin North Am* 20:847, 1991
79. Anderson KD, Rouse TM, Randolph JG: A controlled trial of corticosteroids in children with corrosive injury of the esophagus. *N Engl J Med* 323:637, 1990 2200966
80. Baehr PH, McDonald GB: Esophageal infections: risk factors, presentation, diagnosis, and treatment. *Gastroenterology* 106:509, 1994 7980741
81. Dieterich DT, Wilcox CM: Diagnosis and treatment of esophageal diseases associated with HIV infection. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol* 91:2265, 1996
82. Noyer CM, Simon D: Oral and esophageal disorders. *Gastroenterol Clin North Am* 26:241, 1997

83. Wilcox CM, Schwartz DA, Clark WS: Esophageal ulceration in human immunodeficiency virus infection: causes, response to therapy, and long-term outcome. *Ann Intern Med* 122:143, 1995
84. Laine L, Dretler RH, Contreas CN, et al: Fluconazole compared with ketoconazole for the treatment of *Candida* esophagitis in AIDS: a randomized trial. *Ann Intern Med* 117:655, 1992 1308663
85. Wilcox CM, Straub RF, Schwartz DA: Cytomegalovirus esophagitis in AIDS: a prospective evaluation of clinical response to ganciclovir therapy, relapse rate, and long-term outcome. *Am J Med* 98:169, 1995 7847433
86. Blanshard C, Benhamou Y, Dohin E, et al: Treatment of AIDS-associated gastrointestinal cytomegalovirus infection with foscarnet and ganciclovir: a randomized comparison. *J Infect Dis* 172:622, 1995 7658052
87. Reed EC, Wolford JL, Kopecky KJ, et al: Ganciclovir for the treatment of cytomegalovirus gastroenteritis in bone marrow transplant patients: a randomized, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 112:505, 1990 156476
88. Genereau T, Lortholary O, Bouchaud O, et al: Herpes simplex esophagitis in patients with AIDS: report of 34 cases. The Cooperative Study Group on Herpetic Esophagitis in HIV infection. *Clin Infect Dis* 22:926, 1996
89. Zenker's diverticulum: reappraisal. *Am J Gastroenterol* 92:1494, 1997
90. Schima W, Schober E, Stacher G, et al: Association of midoesophageal diverticula with oesophageal motor disorders: videofluoroscopy and manometry. *Acta Radiol* 38:108, 1997 9059412
91. Bonafede JP, Lavertu P, Wood BG, et al: Surgical outcome in 87 patients with Zenker's diverticulum. *Laryngoscope* 107:720, 1997 9185726
92. Ishioka S, Sakai P, Maluf Filho F, et al: Endoscopic incision of Zenker's diverticula. *Endoscopy* 27:433, 1995 8549440
93. Mulder CJJ, den Hartog G, Robijn RJ, et al: Flexible endoscopic treatment of Zenker's diverticulum: a new approach. *Endoscopy* 27:438, 1995
94. Lambert R: Endoscopic detection and treatment of early esophageal cancer: a critical analysis. *Endoscopy* 27:12, 1995

95. Sibille A, Lambert R, Souquet J-C, et al: Long-term survival after photodynamic therapy for esophageal cancer. *Gastroenterology* 108:337, 1995 7835574
96. Van Dam J: Endosonographic evaluation of the patient with esophageal cancer. *Chest* 112(suppl 4):184S, 1997
97. Castell DO: Approach to the patient with dysphagia. *Textbook of Gastroenterology*, 2nd ed. Yamada T, Alpers DH, Owyang C, et al, Eds. JB Lippincott Co, Philadelphia, 1995, p 641
98. Orlando RC: Reflux esophagitis. *Textbook of Gastroenterology*, 2nd ed. Yamada T, Alpers DH, Owyang C, et al, Eds. JB Lippincott Co, Philadelphia, 1995, p 1233

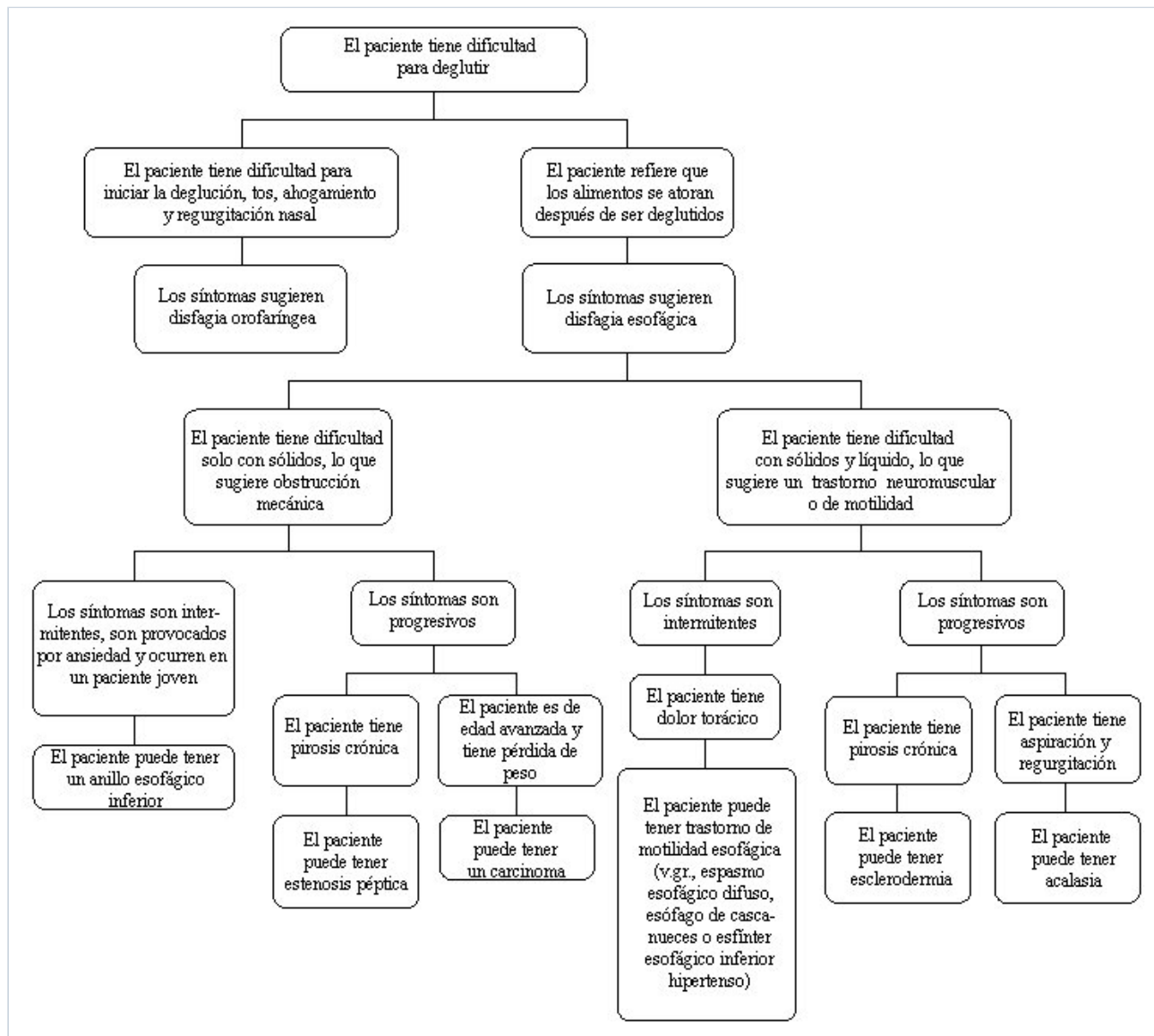


Figura 1 Evaluación de la disfagia La historia clínica del paciente permite realizar un diagnóstico presuntivo y las pruebas diagnósticas pueden usarse para confirmarlo. Las pruebas usadas en la evaluación de la disfagia orofaríngea son la fluoroscopia y la manometría del esfínter esofágico superior; las empleadas en la evaluación de la disfagia esofágica son la endoscopia, la radiografía con bario, la vigilancia del pH durante 24 horas y la manometría esofágica. 97

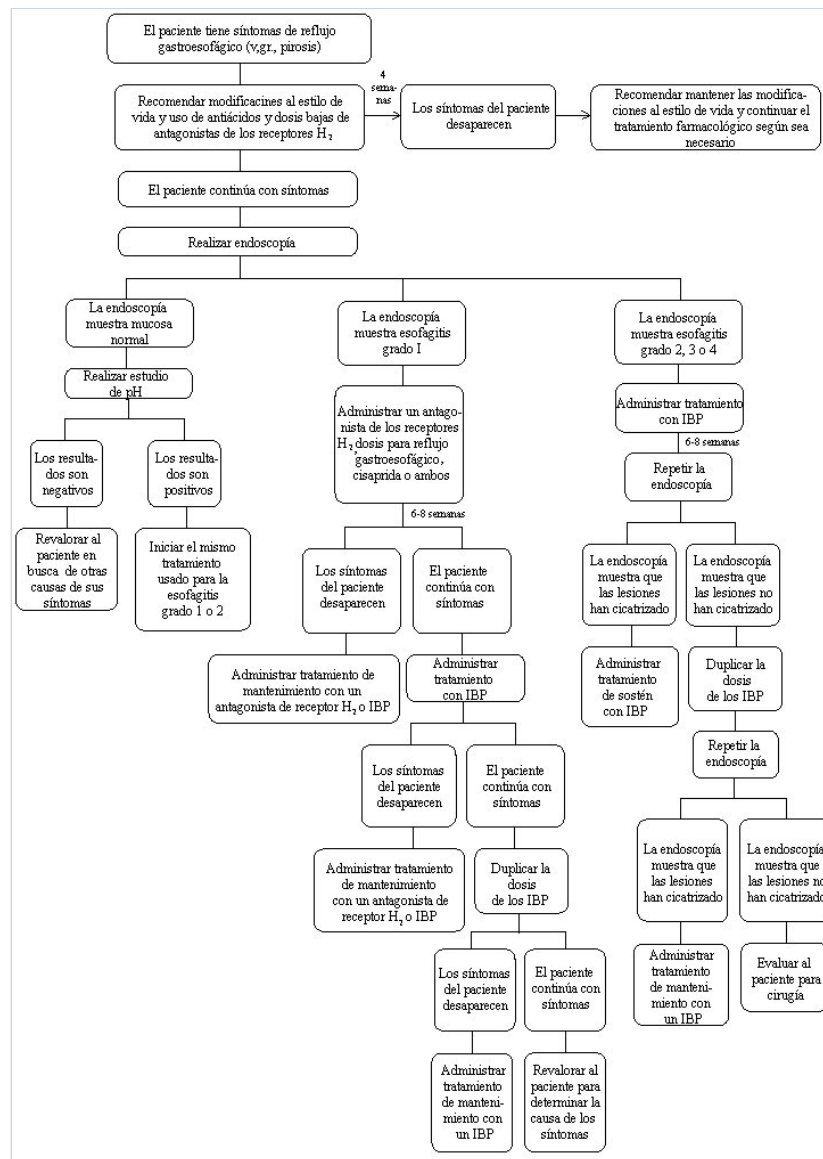


Figura 2 Tratamiento de la esofagitis por reflujo. Algoritmo que muestra el tratamiento de la esofagitis por reflujo. En la endoscopia, la esofagitis grado 1 se caracteriza por eritema y friabilidad, el grado 2 por erosiones lineales, el grado 3 por ulceraciones confluentes y el grado 4 por úlceras y estenosis. (IBP - inhibidor de la bomba de protones)



Figura 3a Esofagitis severa (a) En pacientes con esofagitis moderada pueden verse en la endoscopia erosiones y ulceraciones circunferenciales. En los pacientes con esofagitis severa pueden observarse ulceraciones confluentes (b) o estenosis importantes en la unión gastroesofágica (c).

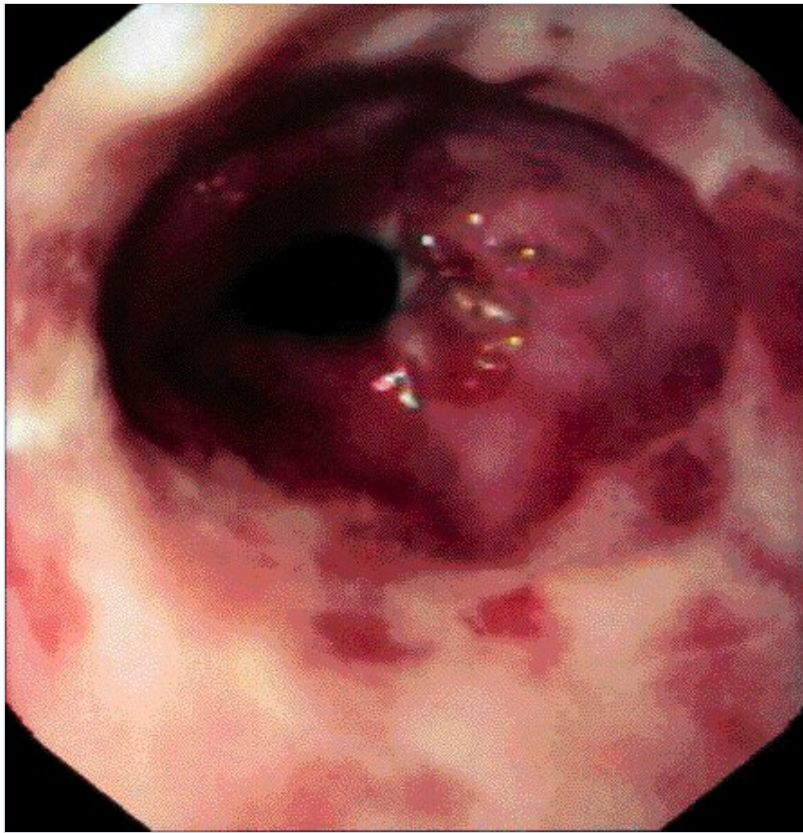


Figura 3b Esofagitis severa (a) En pacientes con esofagitis moderada pueden verse en la endoscopía erosiones y ulceraciones circunferenciales. En los pacientes con esofagitis severa pueden observarse ulceraciones confluentes (b) o estenosis importantes en la unión gastroesofágica (c).

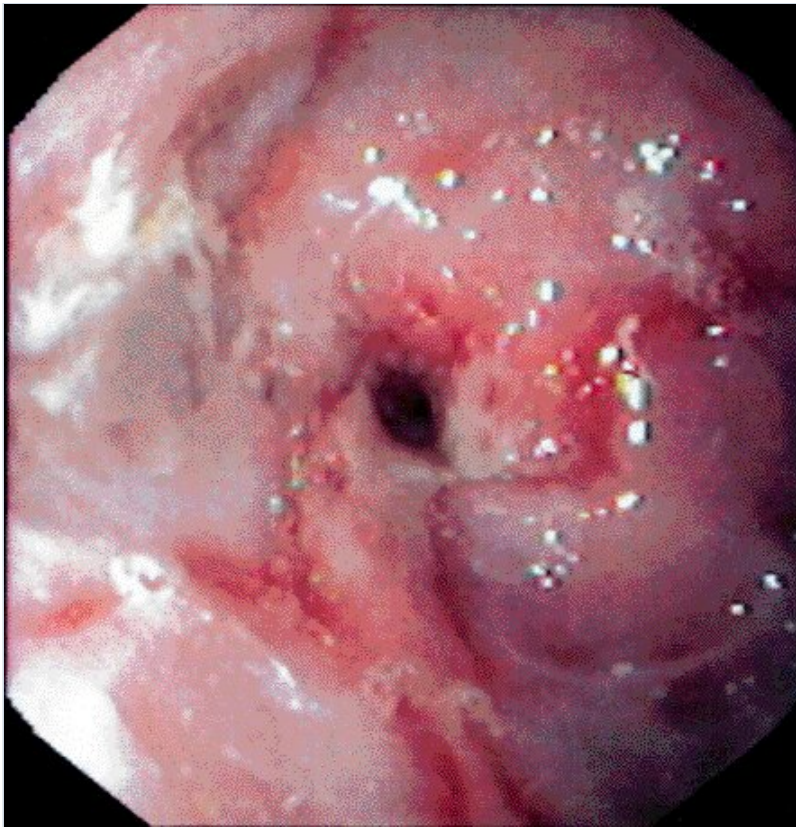


Figura 3c Esofagitis severa (a) En pacientes con esofagitis moderada pueden verse en la endoscopia erosiones y ulceraciones circunferenciales. En los pacientes con esofagitis severa pueden observarse ulceraciones confluentes (b) o estenosis importantes en la unión gastroesofágica (c).

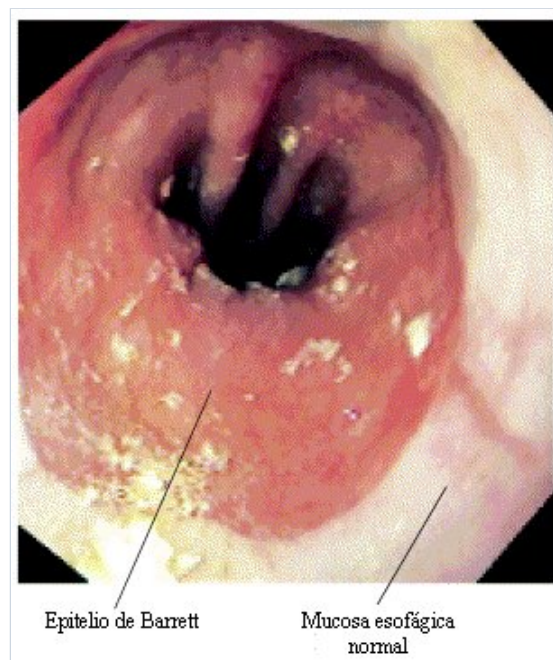


Figura 4 Esófago de Barrett En la endoscopia el esófago de Barrett se aprecia como una zona de mucosa gástrica rosada.

II ENFERMEDAD ULCEROSA PEPTICA

DR. MARK FELDMAN

Definición

Las úlceras pépticas son defectos focales en la superficie del tubo digestivo que se asocian con la presencia de ácido gástrico y pepsina. Se extienden a través de la muscularis mucosa, una delgada capa de músculo liso que separa la mucosa de la submucosa y de la muscular propia. Debido a que se extienden hacia la pared intestinal, las úlceras pépticas tienen profundidad cuando se observan a través de un endoscopio. La mayoría de las úlceras son redondas u ovals, pero algunas son lineales, triangulares o de forma irregular. En la gran mayoría de los casos existe una sola úlcera a la vez. Cuando existe solo pérdida focal de las células epiteliales superficiales, sin extensión a través de la muscularis mucosa, la lesión mucosa es conocida como una erosión. Las erosiones son vistas por los endoscopistas como rupturas de la capa mucosa, sin profundidad. En el otro extremo, una úlcera péptica puede extenderse a través de la submucosa, la muscularis propia y la serosa, conectando la luz intestinal con la cavidad peritoneal (úlceras perforadas), un órgano sólido como el páncreas (úlceras penetrantes) u otro órgano hueco como el intestino o las vías biliares (úlceras fistulizantes).

Etiología y patogenia

El estómago y el duodeno normales son capaces de resistir la autodigestión por ácido y pepsina. Las tasas altas de secreción ácido-pepsina o la reducción de factores de resistencia mucosa pueden ocasionar una úlcera duodenal (lo más común en el bulbo duodenal) o gástrica (generalmente en la porción distal del estómago [antro]).

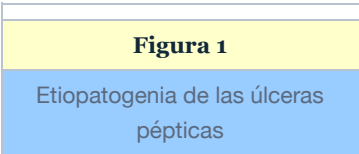
En raras ocasiones las úlceras pépticas pueden ocurrir en la segunda, tercera o cuarta porciones del duodeno (úlceras posbulbares) o incluso en el yeyuno proximal. Normalmente las secreciones duodenales, biliares y pancreáticas, alcalinas, neutralizan el ácido gástrico en la segunda porción del duodeno, pero cuando la secreción de ácido gástrico es muy alta (v.g., en el síndrome de Zollinger-Ellison) sobrepasa las secreciones alcalinas endógenas y causa ulceraciones posbulbares o yeyunales.

En los pacientes con cantidades patológicas de reflujo gastroesofágico de ácido-pepsina, pueden desarrollarse erosiones y úlceras pépticas en la porción inferior del esófago. Las úlceras pépticas pueden ocurrir también cuando existe secreción heterotópica de ácido y pepsina, como en el divertículo ileal congénito (de Meckel).

Independientemente de la localización y la etiología, las úlceras pépticas crónicas son semejantes desde el punto de vista patológico. Además de la pérdida focal de las células epiteliales de la mucosa, las úlceras tienen cuatro capas características en su base: necrosis fibrinoide, exudado, tejido de granulación y tejido fibroso, la capa más profunda. Puede no existir la capa de granulación y fibrosis en los pacientes con úlceras agudas como las que ocurren en el caso de traumatismos, cirugías o enfermedades severas (úlceras por estrés).

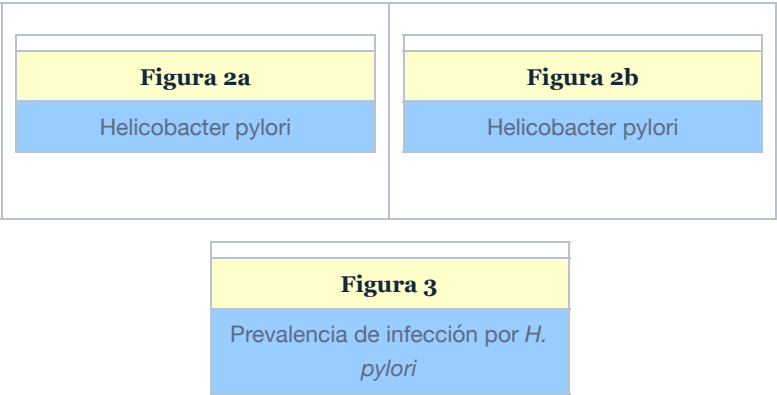
La etiología de la mayoría de las úlceras pépticas aún no es clara, es especialmente interesante la pregunta de por

qué una úlcera es una lesión tan focalizada. Las úlceras pépticas requieren de la presencia de ácido-pepsina. Sin embargo, rara vez el ácido-pepsina sólo puede producir una úlcera, como en el síndrome de Zollinger-Ellison. En la mayoría de los pacientes debe existir otro factor predisponente: infección por *Helicobacter pylori*, uso de antiinflamatorios no esteroides (AINE) o estrés [ver figura 1].



ULCERAS POR *H. PYLORI*

La infección gástrica por *H. pylori* y la gastritis resultante [ver figura 2] son necesarias para el desarrollo de la mayoría de las úlceras duodenales y muchas úlceras gástricas.¹⁻⁴ La patogenia de las úlceras pépticas relacionadas con *H. pylori* no se comprende del todo. Ninguna teoría explica por qué se desarrollan úlceras duodenales en algunos individuos infectados, úlceras gástricas en otros, y la mayoría no tienen úlceras. Los pacientes con úlceras duodenales tienden a tener más organismos en su duodeno, en especial cepas *cagA*-positivas, que los pacientes infectados por *H. pylori* pero sin úlcera, y esta mayor densidad de organismos *cagA*-positivos suele causar duodenitis en los pacientes con úlcera.⁵ Existe una mucho mayor prevalencia de infección por *H. pylori* en los pacientes con úlcera duodenal y un poco menor en los pacientes con úlcera gástrica en relación con los sujetos controles de la misma edad [ver figura 3].⁶ Además, la curación de la infección por *H. pylori* con tratamiento antimicrobiano reduce en forma importante la recurrencia de úlceras gástrica y duodenal.⁷⁻¹⁰ Sin embargo, el mecanismo etiológico que relaciona la infección por *H. pylori* y la ulcerogénesis no se ha establecido aún por los siguientes motivos: (1) la ingestión voluntaria de *H. pylori* por dos personas ocasionó infección gástrica por el organismo y gastritis, pero no úlceras; (2) se desarrollan úlceras, más duodenales que gástricas, en solo el 10 a 20 por ciento de los individuos con gastritis por *H. pylori*,¹⁰ lo que implica que solo ciertas personas con factores de riesgo adicional genéticos, anatómicos, fisiológicos o ambientales, están predispuestos a sufrir úlceras, o que solo ciertas cepas de *H. pylori* son ulcerogénicas; (3) *H. pylori* induce inflamación difusa en el estómago,⁶ pero la relación más estrecha entre *H. pylori* y las úlceras pépticas se observa en úlceras del bulbo duodenal; (4) la infección gástrica por *H. pylori* es tan común en mujeres como en varones, pero la úlcera duodenal es dos a tres veces menos común en mujeres. En este momento puede considerarse que *H. pylori* es el principal factor de riesgo para las úlceras duodenal y gástrica, pero su sola presencia en el estómago no es suficiente para causar úlceras pépticas [ver figura 1a].



En contraste con *H. pylori*, puede demostrarse con facilidad que los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) causan úlceras pépticas. La ulcerogenicidad de los AINE se ha establecido en forma experimental exponiendo animales, voluntarios humanos y pacientes a estos medicamentos. Los estudios experimentales han sido corroborados por numerosos estudios de casos y controles y estudios de autopsias. A diferencia de las úlceras pépticas relacionadas con *H. pylori*, que ocurren con más frecuencia en el bulbo duodenal, las úlceras por AINE típicamente se presentan en el estómago. Una úlcera gástrica o duodenal asociada con el uso de AINE se clasifica como péptica, y suele cicatrizar con tratamiento antsecretorio de ácido potente, incluso si se continúa el medicamento. Los AINE pueden también causar úlceras en el yeyuno, íleon o colon, áreas en las que existe muy poco o nada de ácido-pepsina. Estas úlceras en realidad no son úlceras pépticas.

La patogenia de las úlceras por AINE es multifactorial. El mecanismo más importante consiste en inhibir la ciclooxigenasa-1 (COX-1), la enzima que limita la velocidad de síntesis de prostaglandinas gastrointestinales (GI) [ver figura 1b]. Normalmente las prostaglandinas protegen la mucosa GI del daño al mantener el flujo sanguíneo de la mucosa y aumentar la secreción de moco y bicarbonato. El bloqueo de la actividad de la COX-1 por los AINE reduce la síntesis de prostaglandinas y así disminuye el flujo sanguíneo en la mucosa y la secreción de moco y HCO_3^- . La mayoría de los estudios sugieren que la gastritis por *H. pylori* no aumenta el riesgo de úlcera gastroduodenal en personas que usan AINE. Se desarrollan úlceras pépticas diagnosticadas clínicamente en alrededor del 2 a 4 por ciento de las personas expuestas a AINE por año de exposición. Se ha sugerido que la erradicación de *H. pylori* puede disminuir el riesgo de úlceras inducidas por el naproxen.¹¹

La mayoría de los AINE, incluyendo la aspirina, bloquean la COX-1.^{12,13} Incluso las dosis bajas de aspirina usadas para la profilaxis de la enfermedad cardiovascular (75 a 325 mg/día) son ulcerogénicas en los humanos.¹⁴ El amortiguamiento de la aspirina no tiene efecto para reducir la lesión GI, pero las presentaciones con capa entérica sí parecen disminuir la severidad del daño.¹⁵ Los salicilatos no acetilados, como el ácido salicílico, o salsalato, no bloquean la COX-1 y no son ulcerogénicos.

La magnitud en la que los efectos dañinos de los AINE sobre el estómago son tópicos en lugar de sistémicos no es clara. Muchos AINE, como la aspirina, son ácidos y se encuentran no ionizados en el ambiente ácido del estómago, en donde pueden absorberse e iniciar el daño a la mucosa gástrica. Sin embargo, los AINE o la aspirina administrados por vía parenteral¹⁶ o transdérmica¹⁷ son ulcerogénicos, lo mismo que los llamados profármacos, como el sulindaco y el nabumetone. (Ninguno de estos dos fármacos inhibe las prostaglandinas gástricas hasta que se metabolizan en su forma activa después de la absorción GI). Las evidencias sugieren que el daño agudo a la mucosa por los AINE (i.e., hemorragias y erosiones, pero rara vez úlceras) es causado principalmente por los efectos dañinos tópicos. La formación crónica de úlceras, con frecuencia con complicaciones como hemorragia y perforación, es resultado principalmente del efecto sistémico sobre la síntesis de prostaglandinas por la mucosa GI.

Estudios epidemiológicos sugieren que los AINE varían en su capacidad para causar úlceras,¹⁸ pero este tema se complica porque es difícil comparar dosis equipotentes. El ibuprofén puede ser uno de los AINE más seguros, pero solo a dosis bajas.¹⁸ Todos los AINE de prescripción médica o venta libre al público deben ser considerados ulcerogénicos, con un riesgo dependiente de la dosis y de otros factores relacionados al paciente, como edad avanzada o antecedente de úlcera previa. Los estudios epidemiológicos indican que el mayor riesgo de úlceras por AINE se presenta al principio del tratamiento (entre el día 7 y el 30 después del inicio) y que el riesgo disminuye

posteriormente.

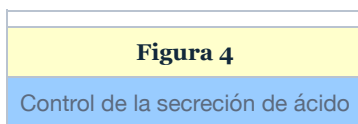
A diferencia de la COX-1, la cicloxigenasa-2 (COX-2) es inducida y se expresa en sitios inflamatorios pero no en el tubo digestivo normal.¹⁰ Es posible, pero no se ha probado, que los inhibidores selectivos de la cicloxigenasa-2, como el celecoxib y el rofecoxib, tengan acción antiinflamatoria y analgésica, y causen menos toxicidad GI (y renal) que los inhibidores actuales de la cicloxigenasa.^{19,20} Sin embargo, la COX-2 puede tener un papel importante en la cicatrización de las úlceras, lo que puede constituir un problema cuando se usen inhibidores específicos de COX-2.

Los esteroides, que bloquean la COX-2 pero no la COX-1, no se consideran ya ulcerogénicos cuando se emplean solos, aunque pueden retrasar la cicatrización de una úlcera previa. Cuando los esteroides se emplean en combinación con AINE, el riesgo de formación de una úlcera es mucho mayor que cuando se usan sólo AINE.

ULCERAS EN EL GASTRINOMA U OTROS ESTADOS HIPERSECRETORES

Un gastrinoma es un tumor endócrino del páncreas o duodeno (casi siempre maligno) formado por células de gastrina (G). Los gastrinomas causan alrededor del 0.1 por ciento de todas las úlceras pépticas (síndrome de Zollinger-Ellison). Las úlceras ocurren sobre todo en el bulbo duodenal, pero también se observan en el duodeno posbulbar, el yeyuno, la porción inferior del esófago y el estómago. Se presentan úlceras múltiples en hasta el 25 por ciento de los casos de síndrome de Zollinger-Ellison.

Los pacientes con un gastrinoma tienen niveles circulantes elevados de gastrina [*ver figuras 1c y 4*], que actúa sobre los receptores colecistoquinina_B (CCK_B)/gastrina localizados en las células semejantes a enterocromafines (CSEC) dentro de la mucosa del cuerpo del estómago. Las CSEC liberan histamina, que actúa sobre los receptores H₂ presentes en la membrana de las células parietales vecinas para estimular (vía una adenilato ciclase mediada por monofosfato cíclico de adenosina [AMPc]) la secreción de ácido clorhídrico por una bomba de protón único, la H⁺-K⁺-ATPasa. Aunque con menos importancia fisiológica, la gastrina también actúa en forma directa sobre los receptores CCK_B/gastrina en las células parietales, aumentando los niveles de calcio en las células parietales. Se desarrollan úlceras pépticas en el 95 por ciento de los pacientes con gastrinoma, y las úlceras duodenales son mucho más frecuentes que las gástricas.



La hipergastrinemia en los pacientes con síndrome de Zollinger-Ellison causa una tasa continua y alta de secreción de HCl y pepsina, incluso en condiciones basales (de ayuno), lo que supera la capacidad amortiguadora y de neutralización de los alimentos y las secreciones del tubo digestivo alto, así como los factores de defensa de la mucosa, ocasionando una úlcera péptica [*ver figura 1c*] y en muchos casos diarrea.

La mayoría de los pacientes con gastrinomas tienen tumores esporádicos. Sin embargo, alrededor del 20 a 30 por ciento tienen otras características que sugieren un síndrome de neoplasia endócrina múltiple tipo I (MEN I), como hipercalcemia secundaria a hiperparatiroidismo, adenoma hipofisiario o ambos. Las NEM I se heredan como un trastorno autosómico dominante.

Algunos pacientes con úlcera duodenal tienen hipersecreción ácida importante pero niveles séricos de gastrina normal. Pocos de estos individuos tienen hiperhistaminemia causada por mastocitosis sistémica o leucemia basofílica crónica. Sin embargo, la mayoría no tienen motivo conocido para la hipersecreción ácida (hipersecreción ácida basal idiopática), aunque muchos están infectados con *H. pylori* y la erradicación del mismo puede disminuir la hipersecreción ácida basal.²²

ULCERAS CRONICAS IDIOPATICAS

Hasta el 20 por ciento de las úlceras gástricas y duodenales crónicas son *H. pylori* negativas, AINE negativas y se asocian con concentraciones de gastrina en suero normales. Estas úlceras se conocen como idiopáticas.²³ Algunos pacientes con este trastorno pueden estar recibiendo AINE a escondidas.²⁴

ULCERAS AGUDAS POR ESTRES

Las erosiones y úlceras gastroduodenales agudas son comunes en pacientes con enfermedades graves. Estos pacientes incluyen los que han sufrido traumatismos severos, incluyendo lesión craneal (úlceras de Cushing) y quemaduras (úlceras de Curling), los sometidos a procedimientos quirúrgicos importantes y los que tienen enfermedades graves, como choque séptico, insuficiencia respiratoria que requiere ventilación mecánica y falla hepática o renal. A diferencia de las úlceras pépticas, las úlceras por estrés típicamente son asintomáticas, y muy rara vez causan dispepsia o dolor epigástrico. Alrededor del 10 al 25 por ciento de los pacientes con úlceras agudas por estrés sufren hemorragia no dolorosa del tubo digestivo alto de severidad variable. La hemorragia puede manifestarse en la unidad de cuidados intensivos por aspirado nasogástrico obscuro (en pozos de café) o hemático, por reducción del hematocrito o por hipotensión inexplicable.

La patogenia de las úlceras por estrés no se conoce bien. El común denominador parece ser la hipoxia tisular y acidosis, precipitada por vasoconstricción mucosa e isquemia. La hipoxia sistémica, la acidosis metabólica, la anemia y el menor gasto cardíaco con frecuencia son factores que contribuyen. Una vez que se desarrolla hipoxia de la mucosa, se alteran los mecanismos de defensa de la misma y las células que cubren el estómago y el duodeno se vuelven vulnerables al daño por ácido-pepsina.

Incidencia, prevalencia y factores de riesgo ambientales

En los Estados Unidos la enfermedad ulcerosa péptica afecta al 10 por ciento de los hombres y al 4 por ciento de las mujeres en algún momento de su vida. El padecimiento es recurrente, por lo que la prevalencia es mucho mayor que la incidencia. La incidencia está influenciada por la edad (las personas mayores son más susceptibles que las jóvenes) y el sexo (los varones más que las mujeres). La erradicación de *H. pylori* del estómago y duodeno reduce o elimina la gastritis y duodenitis y disminuye en forma importante las recurrencias del padecimiento. Por lo tanto, la prevalencia de la úlcera duodenal y la úlcera gástrica debe eventualmente disminuir en los Estados Unidos, en especial si se emplea en forma frecuente el tratamiento de erradicación de *H. pylori* y si la reinfección con este organismo sigue siendo un evento poco común (alrededor de una reinfección por 100 pacientes por año).

Otro factor de riesgo ambiental para la úlcera péptica (además del *H. pylori*, AINE y estrés) es el tabaquismo.²⁵ La erradicación de *H. pylori* en pacientes con úlcera que fuman parece ser suficiente para prevenir la ulceración recurrente. Sin embargo, el tabaquismo puede ser más importante en la patogenia de la úlcera negativa a *H. pylori*. El alcohol puede causar lesión gástrica aguda (generalmente hemorrágica y no erosiva) pero no produce úlceras

pépticas. Además del estrés físico severo, que es un factor de riesgo para las úlceras de estrés agudas, el estrés emocional parece ser un factor de riesgo para las úlceras pépticas crónicas.^{26,27}

Diagnóstico

SINTOMAS

Las úlceras pépticas producen diversos síntomas, pero ninguno específico de la enfermedad. Los pacientes con úlceras no complicadas se quejan con frecuencia de dolor abdominal leve a moderado, por lo general en el epigastrio. Sin embargo, el dolor puede localizarse en el cuadrante superior izquierdo o derecho del abdomen, la porción inferior del tórax (subxifoideo o subesternal), la porción media del abdomen o la espalda. El dolor suele ser profundo o quemante. Puede ocurrir a mitad de la noche, pero rara vez se presenta al despertar por la mañana. La molestia típicamente se alivia con alimentos o antiácidos. No es posible distinguir los síntomas de una úlcera duodenal de los de una úlcera gástrica. El dolor severo o un rápido incremento en el dolor sugiere una complicación ulcerosa (v.gr., perforación o penetración) u otro diagnóstico (v.gr., pancreatitis aguda). Los síntomas dispépticos asociados incluyen náusea, meteorismo, pirosis y eructos. Aunque puede ocurrir vómito en las úlceras pépticas no complicadas, que puede aliviar el dolor en forma temporal, la presencia de vómito repetido sugiere una complicación ulcerosa (v.gr., obstrucción al tracto de salida gástrico) u otro diagnóstico (v.gr., obstrucción intestinal).

Las úlceras pépticas son la causa más común de hemorragia aguda del tubo digestivo alto. Por lo tanto, la presencia de hematemesis, melena o ambos, incluso en un paciente sin antecedente de úlcera o síntomas dispépticos, debe sugerir la posibilidad de úlcera péptica hemorrágica. Algunos pacientes ulcerosos que reciben AINE por prescripción médica o sin ella pueden no tener historia de dolor sugestivo, quizá por el efecto analgésico de estos medicamentos. Otros pacientes con úlceras sangrantes pueden tener síntomas dispépticos los días o semanas previas, y las molestias disminuyen o desaparecen al presentarse el sangrado.

Además de revisar los síntomas del paciente y los factores de riesgo (en especial el uso de AINE y tabaquismo), debe obtenerse una historia familiar. La historia positiva casi siempre puede atribuirse a infección intrafamiliar con *H. pylori*, uso de AINE o tabaquismo. Sin embargo, en ausencia de estos factores de riesgo, la historia familiar de úlcera, hiperparatiroidismo, cálculos renales o tumores endócrinos debe alertar al clínico sobre la posibilidad de gastrinoma (síndrome de Zollinger-Ellison), con o sin síndrome de NEM I autosómico dominante.

SIGNOS

En la enfermedad ulcerosa péptica no complicada el examen suele ser normal. El dolor epigástrico, cuando existe, no distingue la dispepsia causada por úlceras pépticas de la secundaria a otras causas.

Los pacientes que tienen úlceras complicadas con frecuencia presentan taquicardia e hipotensión, que se exagera cuando el paciente adopta una posición erecta. Estos datos pueden significar la presencia una úlcera sangrante, una úlcera perforada con peritonitis o una úlcera obstructiva con vómito persistente y depleción de volumen. El pulso y la presión arterial pueden dar información equívoca sobre la magnitud de la contracción del volumen si el paciente tiene hipertensión crónica, enfermedad cardiovascular o recibe medicamentos que pueden afectar estos parámetros (v.gr., bloqueador beta adrenérgico o bloqueador de los canales del calcio). La fiebre y la taquipnea sugieren la presencia de perforación con peritonitis.

Debe brindarse atención especial al estado mental del paciente, la piel y mucosas, corazón, pulmones y, por

supuesto, abdomen y recto, que deben examinarse con gran cuidado. La resistencia involuntaria, rigidez, dolor de rebote y disminución o ausencia de ruidos intestinales sugiere una úlcera perforada con peritonitis. Estos datos pueden ser menos marcados o estar ausentes en los pacientes muy jóvenes, ancianos y que reciben esteroides o analgésicos opioides. La distensión abdominal sugiere obstrucción del vaciamiento gástrico o íleo. La presencia de líquido en el estómago sugiere obstrucción o retraso al vaciamiento causado por íleo, en especial si el paciente no ha comido en 6 horas. La presencia de melena o una prueba de sangre oculta en heces positiva sugiere sangrado de la úlcera. Puede existir hematoquesia o evacuaciones de color marrón si la hemorragia es voluminosa y el tránsito intestinal muy rápido. La detección de melena, hematoquesia o heces de color marrón justifica la colocación inmediata de una sonda nasogástrica para aspirar el contenido gástrico. Si éste es hemático, se confirma el diagnóstico de hemorragia del tubo digestivo alto y la posibilidad de una úlcera sangrante aumenta.

ESTUDIOS DE LABORATORIO

Los resultados de los estudios de laboratorio son normales en la mayoría de los pacientes con úlceras no complicadas. El aumento en la concentración sérica de calcio sugiere la posibilidad de hiperparatiroidismo y NEM I con síndrome de Zollinger-Ellison, pero la probabilidad de esta condición antes de la prueba es tan baja en pacientes que presentan síntomas sugestivos de úlcera que no se recomienda la medición de rutina del calcio sérico. Si un paciente tiene historia familiar de úlcera o cálculos renales, o historia personal de cálculos renales, está justificado medir el calcio sérico, lo mismo que la concentración de gastrina en suero en ayuno una vez confirmada la úlcera y descartadas otras etiologías. Si el calcio sérico está elevado deberá solicitarse medición de hormona paratiroidea.

Los pacientes con úlceras complicadas tienen alteraciones significativas de laboratorio, que no son específicas de enfermedad ulcerosa. Los enfermos con úlceras sangrantes tienen anemia y pueden tener leucocitosis leve. Los índices eritrocitarios (v.gr., volumen corpuscular promedio) típicamente son normales. En las primeras horas después de una hemorragia aguda por la úlcera, la concentración de hemoglobina no reflejará por completo la severidad de la pérdida, hasta que ocurra una hemodilución compensadora o se administren líquidos intravenosos, como solución salina. Por lo tanto, la frecuencia cardíaca y la presión arterial son mejores indicadores de la magnitud de la pérdida sanguínea que la cuenta de eritrocitos. Los pacientes con úlceras sangrantes típicamente tienen azoemia, con relación de nitrógeno de urea en sangre (BUN): creatinina mayor de 20:1, secundaria a la digestión y absorción intestinal de los componentes nitrogenados de la sangre junto con reducción de la perfusión renal.

En los pacientes con úlceras perforadas y peritonitis, la salida del plasma hacia la cavidad peritoneal (denominado tercer espacio) puede causar un aumento en el hematocrito por hemoconcentración. La presencia de leucocitosis, bandemia o leucopenia deben originar la sospecha de sepsis intrabdominal. Puede ocurrir acidosis láctica con aumento en la brecha aniónica como consecuencia de un síndrome séptico o hipovolemia.

Los pacientes con obstrucción al vaciamiento gástrico típicamente sufren alcalosis metabólica hipocalémica e hipoclorémica. Si la pérdida del volumen es extrema puede existir acidosis metabólica láctica coexistente con brecha aniónica aumentada, lo que causa que el aumento en la concentración sérica de bicarbonato caiga a niveles normales o incluso bajos. También suele desarrollarse hiponatremia leve a moderada en los pacientes con obstrucción gástrica. Son típicas la azoemia prerrenal y la relación BUN:creatinina mayor de 20:1.

ESTUDIOS DE IMAGEN

Aunque la presencia de enfermedad ulcerosa péptica puede ser sugerida por la historia, examen físico y estudios de

laboratorio, ninguno de éstos es suficientemente específico. Las úlceras se diagnostican por endoscopia, radiología o cirugía. Una vez hecho el diagnóstico, estudios adicionales permiten determinar su causa (v.gr., infección por *H. pylori* , uso de AINE, gastrinoma o un cáncer enmascarado por una úlcera benigna).

Endoscopia

La endoscopia es el método más exacto de diagnosticar una úlcera péptica [ver figura 5]. La mayoría de los pacientes requieren anestesia faríngea local y sedación con un agente intravenoso como el midazolam. Las ventajas de la endoscopia son su especificidad cercana al 100 por ciento (son raros los resultados falsos positivos), sensibilidad mayor del 90 por ciento, y la facilidad y posibilidad de obtener muestras de tejido para ayudar a determinar la etiología de la úlcera. Sus desventajas son su costo, que está disminuyendo, y la posibilidad de eventos adversos serios. Las complicaciones más serias de la endoscopia son la depresión respiratoria, la perforación del tubo digestivo y la hemorragia. La endoscopia es valiosa para diagnosticar y tratar úlceras sangrantes y obstructivas, pero está contraindicada en casos en los que se sospecha perforación. Cuando se sospecha hemorragia o una úlcera obstructiva, el estómago debe intubarse y vaciarse con una sonda de diámetro ancho antes del procedimiento para disminuir la posibilidad de aspiración broncopulmonar del contenido gástrico y facilitar la visualización endoscópica de las lesiones mucosas.

Figura 5
Evaluación de los síntomas ulcerosos

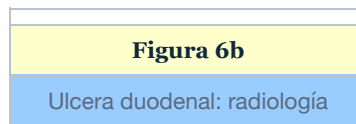
Radiología

A pesar de su menor sensibilidad y especificidad en relación con la endoscopia, la serie GI superior usando bario y aire (doble contraste) suele ser preferida por los médicos de primer contacto en lugar de la endoscopia para pacientes con sospecha de una úlcera no complicada. La serie GI superior ofrece un menor costo, mayor disponibilidad y menos complicaciones [ver figura 5]. Sin embargo, en un paciente con dispepsia intensa o dispepsia no diagnosticada, la serie GI superior puede ser superflua porque un estudio normal ameritará una endoscopia (esta última es más sensible que la radiografía) y porque un estudio que muestre una úlcera gástrica también requiere de endoscopia para obtener biopsias con objeto de descartar malignidad. Solo el hallazgo de una úlcera en el bulbo duodenal en la serie GI superior evita realizar después una endoscopia [ver figura 6a].

Figura 6a
Úlcera duodenal: radiología

Las radiografías simples del abdomen, el ultrasonido abdominal y las tomografías computadas pueden ser útiles en pacientes que presentan úlceras aparentemente complicadas, especialmente perforadas u obstruidas. La radiografía de tórax de pie en un paciente con una úlcera perforada puede mostrar aire libre intraperitoneal [ver figura 6b], típicamente por debajo del hemidiafragma derecho. Cuando las placas simples son negativas o dudosas, el neumoperitoneo puede diagnosticarse en ocasiones por ultrasonido o TC. Estos estudios deben realizarse sólo si el

diagnóstico de perforación no es claro. Cuando existen signos obvios de peritonitis el paciente debe ser referido con un cirujano. Los pacientes con obstrucción al vaciamiento gástrico pueden tener aumento del volumen gástrico con detritos de alimento visibles en la radiografía simple de abdomen, serie GI superior, ultrasonido abdominal o TC.



DIAGNOSTICO QUIRURGICO

En ciertos pacientes no se realiza el diagnóstico de úlcera sino hasta el momento de la cirugía. Entre ellos se incluyen a los enfermos que acuden con un abdomen agudo en los que el diagnóstico de úlcera perforada se realiza durante la laparotomía exploradora, los pacientes con hemorragia GI superior abundante en los que es difícil por endoscopia visualizar y tratar la úlcera, y los pacientes con una úlcera obstructiva con píloro en punta o estenosis duodenal, en los que no es posible pasar el endoscopio más allá de la estenosis.

TRATAMIENTO EMPIRICO SIN DIAGNOSTICO

Basándose en análisis de decisiones, se ha sugerido que el tratamiento empírico con antibióticos o medicamentos antisecretores, antes o después de pruebas serológicas, puede tener mejor relación costo-beneficio que el tratamiento guiado por un diagnóstico endoscópico exacto.^{28,29} Aunque este enfoque no invasivo puede ser atractivo, en especial en casos de atención dirigida, no puede adoptarse del todo hasta que sus beneficios se establezcan con claridad en estudios prospectivos, cuidadosos y basados en evidencias.

Pruebas para establecer la etiología de la úlcera

PRUEBAS ENDOSCOPICAS

El endoscopista puede biopsiar el estómago de un paciente con úlcera para determinar si existen organismos *H. pylori*.³⁰⁻³² Estos contienen grandes cantidades de ureasa, que degrada la urea en bióxido de carbono y amoníaco. Si la muestra de biopsia es colocada en un medio que contiene urea y que también contiene un colorante sensible al pH, el cambio en el color indica que se está produciendo amoníaco. Esta prueba, llamada de ureasa rápida, tiene alta sensibilidad y especificidad (mayor del 90 por ciento) para *H. pylori*. Si la prueba de ureasa rápida es negativa, debe enviarse una muestra independiente de la biopsia en formol al laboratorio de patología para su estudio histológico. *H. pylori* puede ser detectado con tinciones de rutina de hematoxilina y eosina o, si es necesario, con tinciones especiales [ver figura 2]. Además, la presencia de gastritis crónica activa es virtualmente diagnóstica de infección por *H. pylori*, y su ausencia excluye la posibilidad de esta infección.

Otro procedimiento endoscópico útil en un paciente ulceroso consiste en obtener biopsias múltiples de los bordes y la base de la úlcera para descartar malignidad. Esto se hace de rutina en las úlceras gástricas porque una de cada 25 a 50 úlceras gástricas de apariencia benigna son malignas, generalmente adenocarcinoma. Las úlceras duodenales no deben biopsiarse a menos que se localicen en una masa.

La endoscopia puede demostrar también un tumor neuroendócrino (carcinoide) compatible con un gastrinoma, que

se detecta por tinciones especiales. Este tipo de tumor suele localizarse en el duodeno.

En un paciente con úlcera y una prueba rápida de ureasa negativa, sin gastritis o neoplasias por historia, debe insistirse en el uso de AINE. Algunos pacientes con úlceras relacionadas a AINE tienen erosiones, hemorragias subepiteliales, o ambas, que indican al endoscopista la posibilidad de uso oculto o inadvertido de AINE.

PRUEBAS SEROLOGICAS

Existen disponibles varias pruebas de anticuerpos contra *H. pylori* que tienen una sensibilidad y especificidad mayores al 90 por ciento si el paciente no ha recibido tratamiento previo para *H. pylori*.^{30,31} En los pacientes en los que se diagnostica una úlcera activa por radiología o cirugía y en los que no existe tejido gástrico disponible, la serología para *H. pylori* puede ayudar a confirmar la infección [ver figura 5]. Aún más, en un paciente con enfermedad ulcerosa péptica actualmente inactiva la serología puede ser útil para demostrar una infección previa.

En los pacientes con úlcera sin evidencia de infección por *H. pylori* o uso de AINE, debe medirse la concentración sérica de gastrina [ver figura 5] para investigar un gastrinoma (síndrome de Zollinger-Ellison). Si la concentración sérica de gastrina es mayor de 1,000 pg/ml en un paciente con úlcera duodenal, se confirma el diagnóstico de gastrinoma. Una elevación modesta en la concentración de gastrina sérica en ayuno (mayor de 150 pg/ml pero menor de 1,000 pg/ml) sugiere un gastrinoma, pero debe realizarse una prueba provocadora con secretina intravenosa (2 UI/kg). El aumento en la concentración de gastrina en suero de más de 200 pg/ml después de la administración de secretina es muy sensible (90 a 95 por ciento) y específica (mayor del 95 por ciento) para gastrinoma. En condiciones ideales debe medirse la secreción basal de ácido o el pH para confirmar la secreción ácida en pacientes con úlceras e hipergastrinemia, porque la aclorhidria o la hipoclorhidria pueden producir hipergastrinemia marcada como resultado de la pérdida de retroalimentación negativa del ácido sobre la liberación de gastrina [ver figura 4]. La medición del pH gástrico en ayuno distingue en forma inequívoca el gastrinoma (pH de 1 a 2) de la aclorhidria (pH 6 a 8), a menos que el paciente haya recibido un agente antisecretor antes de la medición del pH. Los pacientes con cáncer gástrico o que reciben AINE pueden sufrir una úlcera gástrica y tener aclorhidria o hipoclorhidria con hipergastrinemia. En estos pacientes puede diagnosticarse en forma errónea un gastrinoma si no se realiza una historia cuidadosa, si no se mide la secreción de ácido gástrico o el pH y si no se biopsia la úlcera.

Se ha usado la medición de tromboxano B₂ en el suero (que mide actividad plaquetaria de COX-1) en laboratorios de investigación para demostrar uso oculto de AINE,²⁴ pero el ensayo no está aún disponible en forma general.

PRUEBAS DEL ALIENTO

Un método no invasivo para detectar *H. pylori* en el estómago, la prueba de urea en el aliento, se realiza con la ingestión de urea marcada con carbono-13 (C¹³) o C¹⁴. Si existe en el estómago *H. pylori*, que contiene ureasa en abundancia, la urea marcada se convertirá rápidamente en CO₂¹³ o CO₂¹⁴, que puede ser detectado en muestras de aliento recolectadas durante los primeros 30 a 60 minutos después de la ingestión de la urea. La sensibilidad y especificidad de la prueba del aliento es comparable a la de la serología.³¹ En un paciente en el que no existe indicación clínica de endoscopia, la prueba de urea en el aliento es una alternativa a la serología para demostrar infección por *H. pylori* [ver figura 5]. Sin embargo, debido a que los inhibidores de la bomba de protones como el lansoprazol y el omeprazol pueden suprimir a *H. pylori* sin erradicarlo, debe evitarse el uso de estos medicamentos durante 2 semanas antes de realizar la prueba de urea en el aliento.

Debido a que la serología es más rápida, se prefiere a la prueba del aliento para el diagnóstico inicial. La prueba del aliento es más útil que la serología para diagnosticar fracaso al erradicar a *H. pylori* o reinfección en pacientes previamente tratados, porque la serología suele permanecer positiva incluso después del tratamiento exitoso. Sin embargo, después de un año una prueba de serología negativa indica erradicación en forma confiable.

Diagnóstico diferencial

El trastorno que se confunde más con la úlcera péptica no complicada es la dispepsia no ulcerosa, y el padecimiento más serio que se confunde con una úlcera péptica no complicada es el cáncer gástrico.

La dispepsia no ulcerosa, o funcional, consiste en un complejo sintomático semejante al presentado por los pacientes con úlceras pépticas. Sin embargo, no existen úlceras u otras lesiones visibles cuando el paciente es sometido a endoscopia. La dispepsia no ulcerosa incluye diversos trastornos heterogéneos y mal comprendidos aún. Algunos médicos, al no encontrar úlcera en el momento de la endoscopia, realizan una biopsia gástrica para detectar *H. pylori* y, si la biopsia es positiva, tratan la infección. La utilidad de este enfoque no es claro porque muchos estudios muestran poco o ningún beneficio sintomático después de la erradicación exitosa del *H. pylori* y la resolución de la gastritis crónica activa.³⁴⁻³⁶ Sin embargo, es probable que existan algunos pacientes en los que la gastritis por *H. pylori* sea la causa de la dispepsia. Debido a que en la actualidad no es posible predecir qué pacientes infectados por *H. pylori* son sintomáticos, muchos médicos tratan a todos los pacientes dispépticos infectados por el organismo. No se ha establecido la relación costo-eficacia de esta medida. Muchos pacientes con dispepsia no ulcerosa parecen sufrir un trastorno en la motilidad del tubo digestivo alto semejante al síndrome del colon irritable en el tubo digestivo bajo. Estos individuos pueden referir plenitud abdominal, meteorismo posprandial, saciedad temprana y náusea, todos sugestivos de retraso en el vaciamiento gástrico. En algunos de estos pacientes el uso de agentes procinéticos como la cisaprida o la domperidona pueden ayudar a aliviar los síntomas. Como se mencionó antes, los procedimientos endoscópicos y de radiología pueden ser útiles en el diagnóstico diferencial de las úlceras complicadas [ver tabla 1].

Tabla 1 Diagnóstico diferencial de la enfermedad ulcerosa péptica	
Presentación	Diagnóstico
Sospecha de úlcera no complicada	Dispepsia no ulcerosa, reflujo gastroesofágico, cólico biliar, pancreatitis, angina de pecho
Úlcera sangrante	Várices, desgarro de Mallory-Weiss, esofagitis, lesión vascular (malformación arteriovenosa, lesión de Dieulafoy, angiodisplasia)
Úlcera Perforada	Apendicitis, pancreatitis, colecistitis, peritonitis bacteriana espontánea, isquemia o infarto intestinal, diverticulitis
Úlcera penetrante	Pancreatitis, desgarro muscular, disco vertebral herniado, cálculo ureteral
Úlcera fistulizada	Cálculos vesiculares, neoplasia GI, enfermedad de Crohn, absceso intrabdominal

Tratamiento

Los objetivos del tratamiento antiulceroso son aliviar los síntomas con rapidez, permitir la cicatrización de la úlcera, evitar recurrencias y disminuir las complicaciones relacionadas con las úlceras, la morbilidad (incluyendo la necesidad de cirugía), la mortalidad y los costos totales. La estrategia general en un paciente con una úlcera debe ser tratar las complicaciones en forma agresiva cuando existen, determinar la etiología de la úlcera, suspender los AINE cuando esto sea posible, erradicar la infección por *H. pylori* si existe o se sospecha, incluso si también existen otros factores de riesgo (v.gr., uso de AINE) y usar tratamiento antisecreto de ácido para cicatrizar la úlcera si no existe infección por *H. pylori*.

Si se diagnostica úlcera duodenal por endoscopia, la prueba rápida de ureasa de muestras obtenidas por endoscopia, con o sin examen histológico, establecerá con confianza la presencia o ausencia de *H. pylori*.³³ Si se diagnostica una úlcera duodenal por radiología, se recomienda realizar una prueba serológica o de urea en el aliento para diagnosticar *H. pylori* antes de tratar al paciente contra este organismo.²⁸

TRATAMIENTO DE LAS ULCERAS DUODENALES NO COMPLICADAS

Úlcera duodenal relacionada con H. pylori

La úlcera duodenal asociada con infección por *H. pylori* de certeza o muy probable amerita tratamiento antimicrobiano porque el tratamiento exitoso se asocia con disminución importante de las recurrencias.⁷⁻¹⁰ El tratamiento antimicrobiano suele ser empírico y no basarse en resultados de cultivos o pruebas de sensibilidad antimicrobiana in vitro.

Ningún agente antibiótico aislado se asocia con una tasa de éxito aceptablemente alta contra *H. pylori*. Se requieren combinaciones de medicamentos y cinco han sido autorizadas por la *Food and Drug Administration* de los EUA [ver tabla 2].³⁷ *H. pylori* se ha adaptado a vivir en el estómago ácido y los agentes antisecretores de ácido potentes facilitan su erradicación. Los compuestos de bismuto, así como los inhibidores de la bomba de protones, suprimen el crecimiento de *H. pylori*. Sin embargo, los compuestos de bismuto y los inhibidores de la bomba de protones no erradican per se a *H. pylori* del estómago, por lo que con frecuencia se emplean junto con antibióticos.

Tabla 2 Esquemas autorizados por la FDA para erradicar *Helicobacter pylori*

Esquema	OC	LAC	RBC	BMT con bloqueador de los receptores H2	OAC
Compuestos antisecretorios Omeprazol lansoprazol Bloqueador de receptores H2	40 mg t.q.d. por 14 días después 20 mg q.d. por 14 días	30 mg b.i.d. por 14 días	400 mg b.i.d. por 28 días*	Bloqueador de los receptores H2 [ver tabla 3]	20 mg b.i.d por 10 días
Antibióticos Claritromicina Amoxicilina Metronidazol Tetraciclinas	500 mg t.i.d. por 14 días	500 mg b.i.d por 14 días 1,000 mg b.i.d por 14 días	500 mg b.i.d o t.i.d. por 14 días	500 mg q.i.d por 14 días 250 mg q.i.d. por 14 días	500 mg b.i.d por 10 días 1,000 mg b.i.d. por 10 días
Compuestos de bismuto Citrato Subsalicilato	-	-	400 mg b.id por 28 días*	525 mg (dos tabletas masticables q.i.d. por 14 días)	-
Tasa de erradicación (IC 95%)+	64 % (51-76%) 74 % (60-85%)	86% (76-94%) 92% (80-98%)	72% (65-79%) 71% (63-77%)	82% (70-92%) 77% (61-89%)	90% (80-96%) 77% (64-86%) 78% (67-88%)
Nombres comerciales (en EUA)	Prilosec, Biaxin	Prevpak	Tritec Biaxin	Helidac más bloqueador de los receptores H2 (v.gr.,Zantac)	-

*Administrador como ranitidina-citrato de bismuto.

+Para cada esquema se reportan las tasas de erradicación en dos o tres estudios independientes realizados en los EUA, estas tasas corresponden a pacientes de protocolo (evaluados). Los resultados usados en los análisis de intento de tratamiento son menos impresionantes. Por ejemplo, con el esquema OAC. las tasas de erradicación (de intento de tratar) fueron de 83% (74-91%), 69% (57-79%) y 73% (61-82%). BMT-subsalicilato de bismuto, metronidazol, tetraciclina LAC-lansoprazol, amoxicilina, claritromicina OAC-omeprazol, amoxicilina, claritromicina OC-omeprazol, Claritromicina RBC-ranitidina, citrato de bismuto, claritromicina

Se han estudiado numerosos esquemas múltiples para erradicar a *H. pylori*, pero ninguno es claramente el de elección.³⁷ Los agentes antimicrobianos incluyen metronidazol, tetraciclina, amoxicilina y claritromicina. Los esquemas más populares son de 14 días, aunque los de 10 días también pueden ser eficaces. Un esquema de 2 semanas que consiste en el inhibidor de la bomba de protones omeprazol y claritromicina es muy adecuado, pero es costoso y su tasa de éxito es de solo 64 a 74 por ciento. El esquema de dos semanas con tres fármacos, que incluye lansoprazol, claritromicina y amoxicilina se asocia con una tasa de éxito cercana al 90 por ciento. El autor prefiere este esquema por la tasa de éxito y la relativa facilidad de su administración. Es posible que el esquema de una semana con omeprazol, amoxicilina o metronidazol y claritromicina sea tan eficaz como los esquemas más prolongados.³⁸

No son raros los efectos adversos como la diarrea, generalmente leve. Los médicos deben conocer sobre la posibilidad de interacciones medicamentosas si el paciente está recibiendo otros medicamentos (v.gr., cardiotoxicidad si se usa cisaprida con claritromicina). Si el paciente tiene una úlcera sintomática activa, debe continuarse el medicamento antisecretores en menor dosis por 2 a 4 semanas después de terminados los agentes antimicrobianos.

Cuando el paciente ha terminado el tratamiento para una úlcera duodenal no complicada asociada a *H. pylori*, es adecuado vigilarlo clínicamente sin confirmar la erradicación, porque la mayoría de los pacientes cumplidos habrán sido curados en forma adecuada [ver figura 7]. Un paciente con una úlcera duodenal relacionada con *H. pylori* que no recurre sintomáticamente en 2 años después del tratamiento antimicrobiano está probablemente curado. Con frecuencia la serología se ha negativizado para este momento.³³

Figura 7
Manejo de la úlcera duodenal y gástrica asociada a <i>H. pylori</i>

Las personas en las que los síntomas recurren durante los primeros 2 años después del tratamiento deben ser evaluadas por medio de endoscopia (para buscar úlceras recurrentes y persistencia o reinfección con *H. pylori*) o por medio de una prueba de urea en el aliento. La causa más común de úlcera recurrente en pacientes tratados es el fracaso para erradicar el organismo. Está indicado el retratamiento de estos pacientes [ver adelante, Manejo de las úlceras duodenales o gástricas intratables]. Son causas más raras de recurrencia la hipersecreción de ácido (v.gr., síndrome de Zollinger-Ellison), el uso de AINE y la reinfección por *H. pylori*.

Úlcera duodenal negativa para H. pylori

En el caso poco común de un paciente con úlcera duodenal que es negativa para *H. pylori* debe considerarse el uso de antiinflamatorios o la existencia de un gastrinoma (síndrome de Zollinger-Ellison).²³ Los pacientes con úlcera duodenal que están recibiendo AINE deben suspenderlos cuando esto es posible. Al mismo tiempo, debe administrarse un medicamento antisecretores de ácido por 4 a 8 semanas [ver tabla 3]. La tasa esperada de cicatrización con este tipo de tratamiento es de 85 a 95 por ciento.

Tabla 3 Medicamentos antisecretores para la úlcera péptica activa *

<i>Clase</i>	<i>Medicamentos</i>	<i>Dosis</i>	<i>Interacciones medicamentosas</i>
Bloqueadores de los receptores H ₂ ⁺	Cimetidina ⁺⁺	800 mg por la noche o 400 mg b.i.d.	Retrasa el metabolismo de la warfarina, teofilina, fenitoína, diacepam y otros [°]
	Ranitidina ⁺⁺	300 mg por la noche o 150 mg b.i.d	Mínimas
	Nizatidina ⁺⁺	300 mg por la noche o 150mg b.i.d	Mínimas
Inhibidores de la bomba de protones"	Famotidina ⁺⁺	40 mg por la noche o 20 mg b.i.d	Mínimas
	Omeprazol	20 mg al día	Retrasa el metabolismo del diacepam, warfarina y fenitoína"
	Lansoprazol	15 mg al día	Mínimas

* Los pacientes con gastrinoma (síndrome de Zollinger-Ellison) suelen requerir dosis mucho más altas de medicamentos antisecretores de las mencionadas en esta tabla.

⁺ Uso durante 4 a 8 semanas en el tratamiento de la úlcera duodenal y 6 a 12 en la úlcera gástrica. Las úlceras duodenales que no cicatrizan en 8 semanas y la gástricas que no cicatrizan en 12 semanas se consideran intrabables.

⁺⁺ LA dosis debe reducirse en pacientes con insuficiencia renal. Se usan la mitad de la dosis para mantener la cicatrización, que por lo general se administra por la noche.

[°] Los inhibidores de la bomba de protones no están autorizados por la FDA para usarse en los pacientes con úlceras gástrica, pero son eficaces. No se requieren ajustes en la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

" LA mayoría de estas interacciones son menores y sin relevancia clínica, sin embargo, se aconseja tener precaución al respecto.

Los pacientes con úlcera duodenal como parte del síndrome de Zollinger-Ellison deben ser tratados al inicio con una dosis alta de inhibidores de la bomba de protones, seguido de dosis de mantenimiento guiadas por la medición de ácido gástrico. Si no existe evidencia de metástasis hepáticas en la TC abdominal, está justificado realizar una laparotomía exploradora para reseca el gastrinoma en un intento de curación. El ultrasonido endoscópico es una prueba preoperatoria muy sensible para detectar gastrinoma en el páncreas, lo mismo que el gammagrama de radionúclidos con ocreótido.

La gran mayoría de las úlceras duodenales, independientemente de la causa, cicatrizan después de 8 semanas de tratamiento con inhibidor de la bomba de protones o bloqueadores de receptores H₂. Con frecuencia se prescriben antiácidos para aliviar los síntomas ulcerosos.

En los raros casos de úlcera duodenal es prudente que, después de que la úlcera ha cicatrizado con un agente antisecreto de ácido, el paciente reciba dosis de mantenimiento de bloqueador de los receptores H_2 en el momento de acostarse para reducir las recurrencias. Los inhibidores de la bomba de protones también son eficaces para prevenir las recurrencias, pero no han sido autorizados en los Estados Unidos para este fin. No es necesario confirmar la cicatrización de la úlcera duodenal por endoscopia o radiografías antes de disminuir la dosis de medicamento antisecreto a una dosis de mantenimiento.

TRATAMIENTO DE LAS ULCERAS GASTRICAS NO COMPLICADAS

*Úlcera gástrica relacionada con *H. pylori**

Las úlceras gástricas asociadas con *H. pylori* deben tratarse también con antibióticos [ver tabla 2].^{9,10} Debido a que las úlceras gástricas son mayores que las duodenales, tardan más en cicatrizar. Por lo tanto, después de la administración de los antibióticos, el paciente debe ser tratado con un agente antisecreto de ácido [ver tablas 3 y 4] por 4 a 8 semanas adicionales. Los pacientes con úlceras gástricas deben ser vigilados por medio de endoscopia hasta que se logre la cicatrización completa, de modo que no se pase desapercibido un cáncer gástrico ulcerado. Deben obtenerse biopsias gástricas durante la endoscopia de seguimiento para determinar si se ha logrado la erradicación de *H. pylori* [ver figura 7a]. Los pacientes con historia de úlcera gástrica no complicada que está inactiva deben ser evaluados para detectar infección por *H. pylori* por serología o prueba de urea en el aliento, y si los resultados son positivos deberán ser tratados para prevenir recurrencias de la úlcera.

Úlcera gástrica relacionada a AINE

Un mayor porcentaje de úlceras gástricas que duodenales es causado por el uso de AINE o son idiopáticas.¹⁰ El tratamiento para las úlceras gástricas activas relacionadas con AINE incluye la administración de medicamentos antisecretores gástricos [ver tablas 3 y 4] así como la suspensión de los AINE. Las tasas de cicatrización con bloqueadores de los receptores H_2 e inhibidores de la bomba de protones son semejantes si se suspenden los AINE; la acción de los inhibidores de la bomba de protones puede ser ligeramente superior, pero también son más costosos. Sin embargo, en los casos en los que no es posible suspender los AINE, se han reportado tasas mucho más altas de curación con dosis altas de un inhibidor de la bomba de protones (v.gr., 40 mg/día de omeprazol) que con una dosis habitual de un bloqueador de los receptores H_2 (v.gr., 300 mg/día de ranitidina).³⁹

MANEJO DE LAS ULCERAS DUODENALES O GASTRICAS INTRATABLES

Úlceras que no cicatrizan

Un tipo de úlcera intratable es la úlcera duodenal o gástrica que no cicatriza en el periodo de tiempo esperado. Las úlceras refractarias a farmacoterapia son raras, y en la mayoría de los casos la prolongación del tratamiento con medicamentos antisecreto gástrico, el aumento en la dosis, o ambas medidas, permitirán la cicatrización. Las causas de no cicatrización incluyen poco cumplimiento de los medicamentos, un estado de hipersecreción ácida que requiere dosis más altas de las acostumbradas de terapia antisecretora, uso continuo de AINE e infección persistente por *H. pylori*. Con frecuencia existen combinaciones de estos y otros factores (v.gr., tabaquismo y estrés).

El poco cumplimiento de los medicamentos requiere educación del paciente y considerar la posibilidad de cirugía electiva. Debe investigarse la posibilidad de un estado hipersecreto de ácido por síndrome de Zollinger-Ellison determinando la concentración de gastrina sérica en ayuno. Los médicos deben estar al tanto de que los medicamentos antisecretores (en especial los inhibidores de la bomba de protones) pueden elevar un poco los niveles de gastrina en suero (a 150 a 600 pg/ml).⁴⁰ La demostración definitiva de un

estado hipersecretor ácido (análisis gástrico) requiere de la medición cuantitativa del ácido gástrico. Siempre que sea posible deben suspenderse los AINE.

La infección persistente por *H. pylori* es secundaria a poco cumplimiento de los medicamentos o a cepas resistentes a los fármacos. *H. pylori* puede ser resistente a metronidazol y con menos frecuencia a claritromicina; no se ha reportado resistencia a tetraciclinas o amoxicilina. En las úlceras intratables el cultivo de la biopsia gástrica en busca de *H. pylori* seguido de pruebas de sensibilidad antimicrobiana puede guiar el retratamiento. En ausencia de esta información, el paciente debe ser tratado nuevamente durante 15 días con un inhibidor de la bomba de protones, amoxicilina o tetraciclina, y claritromicina o metronidazol (eligiendo los antimicrobianos que el paciente no haya recibido antes). Algunos médicos agregan una preparación de bismuto a este esquema [ver *tabla 2*].

Recurrencias frecuentes de la úlcera

Otro tipo de dificultad terapéutica lo representa el paciente con recurrencias frecuentes (por lo menos 3 por año). Este tipo de complicación ocurre principalmente cuando no se ha erradicado con éxito a *H. pylori* (requiriendo retratamiento) o, con menos frecuencia, al reanudar el tratamiento con AINE o cuando existe un estado hipersecretor. En ocasiones las úlceras idiopáticas recurren en forma frecuente y los pacientes que presentan estas recurrencias requieren tratamiento de mantenimiento de por vida con bloqueadores de los receptores H₂. Algunos de estos pacientes pueden elegir someterse a cirugía (vagotomía de células parietales para la úlcera duodenal o antrectomía para la úlcera gástrica) en lugar de tomar medicamentos de por vida.

Úlceras sangrantes

La prioridad en un paciente con sospecha de una úlcera péptica sangrante es estabilizar los signos vitales con reposición de volumen. Esto se logra mejor en una unidad de cuidados intensivos. Si el paciente tiene cardiopatía severa, la vigilancia hemodinámica ayudará en la sustitución de líquidos y sangre.

Una vez que el paciente está clínicamente estable, se realiza una endoscopia GI superior diagnóstica. Si se encuentra una úlcera que sangra en forma activa o con un vaso visible, la lesión se trata endoscópicamente, por inyección de epinefrina o solución salina o por aplicación de calor con una sonda o un electrodo bipolar. El tratamiento endoscópico es útil para controlar el sangrado en alrededor del 90 por ciento de los pacientes, el otro 10 por ciento es referido para cirugía si continúa el sangrado. Se obtienen biopsias gástricas aleatorias en el momento de la endoscopia para realizar una prueba rápida de ureasa y, en caso necesario, para estudio histológico.

Una vez demostrada la úlcera puede iniciarse un bloqueador de los receptores H₂ por vía intravenosa, aunque no existe evidencia de que esto reduzca el resangrado temprano. En cuanto se reanuda la ingesta oral se cambia el tratamiento a un inhibidor de la bomba de protones, que en condiciones ideales se administra en dosis altas (v.gr., omeprazol, 40 mg por día, o lansoprazol, 30 mg por día). Si la prueba rápida de ureasa o la histología es positiva para *H. pylori*, el paciente recibe por lo menos dos antibióticos (v.gr., claritromicina y amoxicilina), además del inhibidor de la bomba de protones, por lo menos durante 14 días [ver *figura 7b*]. El inhibidor de la bomba de protones se continúa en la misma dosis hasta que se repite la endoscopia, alrededor de 6 semanas después para la úlcera duodenal u 8 para la gástrica. Si la nueva endoscopia muestra cicatrización de la úlcera y desaparición del *H. pylori* por la prueba rápida de ureasa y la histología, el riesgo de resangrado es muy bajo,⁴¹⁻⁴⁴ y el tratamiento puede suspenderse. Casi siempre está prohibido el uso posterior de AINE, y si éste es absolutamente necesario, debe administrarse junto con misoprostol o un inhibidor de la bomba de protones.³⁹

Si la úlcera cicatriza pero aún existen organismos *H. pylori*, el paciente puede ser tratado de nuevo en forma empírica o dejarse en

tratamiento de mantenimiento con un bloqueador de los receptores H_2 . Si la úlcera no cicatriza, es probable que exista infección persistente por *H. pylori*. En ciertas circunstancias el tejido gástrico puede ser cultivado para *H. pylori*, cuando existe la facilidad para ello, de modo que pueda determinarse la sensibilidad antibiótica antes del retratamiento. Por último, si la úlcera no ha cicatrizado a pesar de la erradicación de *H. pylori*, de evitar el uso de AINE o descartar un estado hipersecretor, se considerará la posibilidad de cáncer. Deben obtenerse muestras de biopsia de la úlcera, en especial si es gástrica.

El paciente con una úlcera péptica sangrante negativa para *H. pylori* por prueba rápida de ureasa e histología, casi siempre tiene una úlcera relacionada con AINE. Cuando es posible se suspenden los AINE y se administra un inhibidor de la bomba de protones en dosis alta (v.gr., 40 mg de omeprazol) durante 8 semanas para la úlcera gástrica o 4 a 6 semanas para la úlcera duodenal. Suele estar indicado repetir la endoscopia para evaluar la cicatrización de una úlcera gástrica, y si no ha cicatrizado, se biopsia. Es motivo de controversia si debe repetirse la endoscopia 4 a 8 semanas después para evaluar la cicatrización de una úlcera duodenal sangrante relacionada con AINE. El autor repite la endoscopia solo si el paciente ha tenido una hemorragia importante (que requirió transfusión). Una vez que se demuestra que la úlcera cicatrizó y el paciente ya no recibe AINE, no se requiere más tratamiento a menos que el paciente reanude AINE o aspirina, incluso aspirina en dosis bajas. En estos casos, el análogo de prostaglandina E_1 , misoprostol (200 μ g q.i.d.) ofrece una protección modesta contra la hemorragia posterior.⁴⁵ No existen evidencias de que el tratamiento de sostén con un inhibidor de la bomba de protones evite resangrados posteriores de las úlceras relacionadas con AINE. Siempre deben evitarse los AINE en pacientes con úlceras que han sangrado.

Los pacientes con úlceras sangrantes idiopáticas y que cicatrizan con un medicamento antisecretores deben recibir un bloqueador de los receptores H_2 por tiempo prolongado, aunque su eficacia no se ha demostrado. Existen evidencias de que el tratamiento de sostén con el bloqueador de receptores H_2 ranitidina es eficaz para prevenir el resangrado por úlceras duodenales.⁴⁶

Úlceras perforadas

Cuando se demuestra o sospecha en forma intensa una víscera perforada, debe iniciarse con antibióticos intravenosos de amplio espectro que cubran bacilos aeróbicos gram negativos, enterococos y anaerobios como *Bacteroides*, y después se realiza cirugía para cerrar la perforación con un parche de epiplón. Si el cirujano no realiza una biopsia gástrica transoperatoria, se usa la prueba serológica o la de urea en aliento para diagnosticar infección por *H. pylori*. Muchas úlceras perforadas se asocian con uso de AINE más que con infección por *H. pylori*.^{47,48} Independientemente del estado para *H. pylori*, deben administrarse medicamentos antisecretores durante 6 a 8 semanas después de la cirugía. Posteriormente se realiza endoscopia para evaluar la cicatrización. En el momento de la endoscopia se investiga la erradicación de *H. pylori* por medio de prueba rápida de ureasa e histología.

Tabla 4 Tratamiento y prevención de las úlceras pépticas

Tipo de úlcera	Tratamiento	Prevención	Comentarios *
Úlceras relacionadas con H.pylori	Agentes antisecretores [ver tabla 3]	Antibióticos [ver tabla 2]	Muy buena relación costo-eficacia, ⁵² demostrar la cicatrización en la úlcera gástrica, demostrar la erradicación H.pylori en la úlcera , duodenal o gástrica complicada y en las intratables.
Úlceras relacionadas con AINE	Agentes antisecretores (los inhibidores de la bomba de protones tienen mayor efecto antisecretor que los bloqueadores de los receptores H ₂) [ver tabla 2]	Misoprostol (600-800 mg/día) o omeprazol (20 mg/día) ^{41,53}	La diarrea puede limitar el cumplimiento en pacientes tratados con misoprostol, evitar su uso durante el embarazo (causa abortos). el omeprazol no está autorizado aún por la FDA para la prevención de las úlceras relacionadas con AINE
Úlceras asociadas con síndrome de Zollinger-Ellison y otros estados de hipersecreción	Inhibidor de la bomba de protones en dosis altas	Inhibidor de la bomba protones, ajustada para mantener la secreción basal de ácido<5-10 mEq/h	Considerar la laparatomía exploradora (guiada por estudios de imagen adominal) para eliminar gastrinomas fácilmente resecables cuando sea posible, considerar el síndrome de NEM I (presente en el 20 a 30 % de los casos) ²¹
Úlceras idiopáticas	Bloqueador de los receptores H ₂ o inhibidor de la bomba de protones	Bloqueador de los receptores H ₂ por la noche	Vagotomía de células parietales para la úlcera duodenal intratable y la antrectomía para la úlcera gástrica intratable
Úlceras de estrés (UCI)	Bloqueador de los receptores H ₂ por vía I.V. ¿Angiografía? ¿Cirugía?	Bloqueador de los receptores H ₂ por vía I.V. o sucralfato intragástrico o antiácido intragástrico.	Mantener un pH por arriba de 4 con bloqueador de los receptores H ₂ o antiácido, la infusión I.V. continua es superior a los bolos I.V.

* Los inhibidores de la bomba de protones IV (v.gr., pantoprazol) aún están en investigación para su autorización por la FDA

NEM I- Síndrome de neoplasia endócrina múltiple tipo I AINE - fármacos antiinflamatorios no esteroides

Hasta el 10 por ciento de las úlceras gástricas perforadas son cáncer. El cirujano debe intentar realizar biopsia o reseca la úlcera en el momento de la reparación. Si no se realiza esto, es imperativo practicar una endoscopia posoperatoria con biopsia antes de dar de alta al paciente del hospital o en cuanto sea posible.

La mortalidad para los pacientes con úlceras pépticas perforadas es de 5 a 10 por ciento. Los factores asociados con mayor mortalidad incluyen retraso en el diagnóstico y tratamiento de la perforación, edad avanzada, condiciones comórbidas, como padecimientos cardíacos, pulmonares o hepáticos, inmunodeficiencia y neoplasia avanzada.

Un pequeño número de pacientes con úlcera péptica perforada posible o probable mejoran rápidamente antes de la cirugía. Otros rechazan la cirugía o son malos candidatos para ella. En estas circunstancias, el tratamiento no quirúrgico (ayuno total, líquidos intravenosos, electrolitos, antibióticos de amplio espectro como ticarcilina-clavulanato, y succión nasogástrica) constituye una alternativa a la cirugía. Comparado con el tratamiento quirúrgico, el tratamiento conservador se asocia con más complicaciones abdominales (v.gr., abscesos), menos complicaciones pulmonares (v.gr., atelectasias) y una mortalidad semejante.⁴⁹

Úlceras obstructivas

Una vez que una úlcera obstructiva se diagnostica por endoscopia, debe colocarse succión nasogástrica y administrar líquidos intravenosos, electrolitos y un bloqueador de los receptores H₂. Si existe una úlcera activa asociada con edema, el vaciamiento gástrico mejorará al ceder el edema y cicatrizar la úlcera. Este proceso puede requerir varios días a semanas. Por el contrario, si la obstrucción es causada por cicatrización de úlceras previas, no se resolverá con estas medidas. En algunos pacientes es difícil determinar si es el edema o la fibrosis el proceso que contribuye a la obstrucción del vaciamiento gástrico. Debido a que la obstrucción puede resolverse con el tiempo, debe considerarse administrar nutrición parenteral. Esto previene o disminuye el catabolismo tisular durante el periodo de espera y también induce un balance positivo de nitrógeno, que puede ser benéfico si no se logra aliviar la obstrucción y el paciente requiere de cirugía.

Puede usarse una prueba de carga con solución salina para guiar el tratamiento. Treinta minutos después de infundir 750 ml de solución salina isotónica en el estómago a través de la sonda nasogástrica, se aspira el contenido gástrico (solución salina más secreciones). Un retorno de menos de 200 ml indica vaciamiento gástrico normal de líquidos y un buen pronóstico; la obtención de 200 a 400 ml es indeterminada y de más de 400 ml sugestiva de obstrucción importante que requerirá intervención. La repetición de la prueba de solución salina cada uno o dos días brinda información al médico sobre si se está resolviendo la obstrucción.

Si la obstrucción se resuelve en 5 a 7 días, se retira la sonda nasogástrica y el paciente comienza a alimentarse, con vigilancia clínica. Se inicia un inhibidor de la bomba de protones o un bloqueador de los receptores H₂ por vía oral en cuanto sea posible. No deben usarse procinéticos gástricos (v.gr., cisaprida o metoclopramida). Por lo menos el 50 por ciento de los pacientes cuya obstrucción se resuelve con tratamiento médico conservador presentarán otra obstrucción en alrededor de un año. No se sabe si el tratamiento de rutina de la infección por *H. pylori* reduce esta alta tasa de recurrencia. A diferencia de la hemorragia o perforación, la obstrucción suele ser una complicación tardía de la enfermedad ulcerosa. Por lo tanto, es más probable que la erradicación de *H. pylori* en los pacientes con enfermedad ulcerosa sea eficaz para la prevención primaria de la obstrucción y no para la secundaria. También los AINE pueden causar obstrucción al vaciamiento gástrico, por lo que deben evitarse. El tratamiento endoscópico es una opción para el paciente cuya obstrucción no se resuelve con el tratamiento conservador.⁵⁰ Usando balones inflables colocados en guías de alambre es posible dilatar un píloro o duodeno estenótico bajo guía fluoroscópica, aunque pueden ocurrir complicaciones como una perforación. La dilatación con balón por vía endoscópica, cuando es factible, es solo una medida temporal y rara vez evita la cirugía. Por lo tanto, la obstrucción que recurre después del tratamiento médico o endoscópico requerirá de cirugía. La

piloroplastía, la gastroenterostomía y la resección más gastroenterostomía son las cirugías más populares para la úlcera obstructiva. La piloroplastía y gastroenterostomía típicamente se combinan con una vagotomía para disminuir la posibilidad de recurrencia de la úlcera.

Úlceras fistulizadas

Las úlceras gástricas o duodenales asociadas con fístulas deben biopsiarse para excluir neoplasias. Las úlceras benignas se tratan al inicio como una úlcera no complicada [ver figura 7a]. Debe prescribirse un agente antisecreto, idealmente un inhibidor de la bomba de protones, junto con antibióticos si existen organismos *H. pylori*. La cicatrización de la úlcera puede asociarse con cierre de la fístula. Si la fístula persiste, está justificada su resección quirúrgica sólo si existen síntomas significativos (v.gr., diarrea importante en un paciente con una fístula gastrocólica o colangitis en un paciente con una fístula duodenocolédoca).

Úlceras agudas por estrés

El tratamiento de las úlceras y erosiones agudas por estrés sangrantes incluye transfusión sanguínea y el manejo de la enfermedad subyacente. La utilidad de los medicamentos antisecretores intravenosos, como los bloqueadores de los receptores H_2 , para el tratamiento de las úlceras por estrés sangrantes no es claro.⁵¹ El tratamiento endoscópico no suele ser curativo porque casi siempre las lesiones son múltiples. En casos raros se intenta la angiografía visceral con embolización de un vaso sangrante importante. La resección quirúrgica (i.e., gastrectomía) para la hemorragia continua o resangrado importante se usa como último recurso y se asocia con muy alta mortalidad.

Debido a las graves consecuencias de las úlceras de estrés y la falta de un tratamiento eficaz, los pacientes de alto riesgo en unidades de cuidados intensivos deben recibir tratamiento profiláctico para las úlceras por estrés. Los pacientes con el mayor riesgo de sangrado son los que tienen falla orgánica múltiple y que reciben asistencia ventilatoria. La incidencia de hemorragia significativa en este grupo de pacientes se reduce del 10 a 25 por ciento al 1 a 5 por ciento con el uso profiláctico de antiácidos intragástricos u orales, sucralfato o bloqueadores de los receptores H_2 por vía intravenosa en infusión continua.⁵¹ Un estudio sugiere que la ranitidina es más eficaz que el sucralfato para prevenir el sangrado en los pacientes con ventilación mecánica.⁵² El autor prefiere el uso de bloqueadores de los receptores H_2 por su facilidad de administración, la capacidad de vigilar el pH gástrico para evaluar su eficacia (el objetivo es mantener un $pH > 4$), y su eficacia demostrada en numerosos estudios. La dosis de bloqueador del receptor H_2 debe reducirse cuando existe insuficiencia renal. En el futuro, los inhibidores de la bomba de protones de administración intravenosa pueden sustituir a los bloqueadores de los receptores H_2 para la profilaxis de las úlceras sangrantes, pero los primeros aún no están disponibles y su eficacia no se ha demostrado.

Reconocimientos

Figuras 1,3,5 y 7 Marcia Kammerer.

Figura 2 Cortesía del Dr. Edward Lee.

Figura 4 Dmitry Schidlovsky.

Bibliografía

1. Blaser MJ: The bacteria behind ulcers. *Sci Am* 274(2):104, 1996
2. Nomura A, Stemmermann GN, Chyou P-H, et al: *Helicobacter pylori* infection and the risk for duodenal and gastric ulceration. *Ann Intern Med* 120:977, 1994 [PMID 7741826]
3. Veldhuyzen van Zanten SJO, Sherman PM: *Helicobacter pylori* infection as a cause of gastritis, duodenal ulcer, gastric cancer and nonulcer dyspepsia: a systematic overview. *Can Med Assoc J* 150:177, 1994
4. *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. NIH Consensus Development Panel on *Helicobacter pylori* in Peptic Ulcer Disease. *JAMA* 272:65, 1994
5. Hamlet AH, Thoreson A-C, Nilsson O, et al: Duodenal *Helicobacter pylori* infection differs in *cagA* genotype between asymptomatic subjects and patients with duodenal ulcers. *Gastroenterology* 116:259, 1999
6. Cryer B, Faust TW, Goldschmiedt M, et al: Gastric and duodenal mucosal prostaglandin concentrations in gastric or duodenal ulcer disease: relationships with demographics, environmental, and histological factors, including *Helicobacter pylori*. *Am J Gastroenterol* 87:1747, 1992 [PMID 1449136]
7. Forbes GM, Glaser ME, Cullen DJE, et al: Duodenal ulcer treated with *Helicobacter pylori* eradication: seven-year follow-up. *Lancet* 343:258, 1994 [PMID 7905095]
8. Hentschel E, Brandstatter G, Dragosics B, et al: Effect of ranitidine and amoxicillin plus metronidazole on the eradication of *Helicobacter pylori* and the recurrence of duodenal ulcer. *N Engl J Med* 328:308, 1993 [PMID 8419816]
9. Sung JJY, Chung SCS, Ling TKW, et al: Antibacterial treatment of gastric ulcers associated with *Helicobacter pylori*. *N Engl J Med* 332:139, 1995
10. Walsh JH, Peterson WL: The treatment of *Helicobacter pylori* infection in the management of peptic ulcer disease. *N Engl J Med* 333:984, 1995 [PMID 7666920]
11. Chan FKL, Sung JJY, Chung SCS, et al: Randomised trial of eradication of *Helicobacter pylori* before non-steroidal anti-inflammatory therapy to prevent peptic ulcers. *Lancet* 350:975, 1997
12. Smith WL, DeWitt DL: Biochemistry of prostaglandin endoperoxide H synthase-1 and synthase-2 and their differential susceptibility to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Semin Nephrol* 15:179, 1995 [PMID 7631045]
13. Williams CS, DuBois RN: Prostaglandin endoperoxide synthase: Why two isoforms? *Am J Physiol* 270 (Gastrointest Liver Physiol 33):G393, 1996
14. Cryer B, Luk G, Feldman M: Effects of very low doses of aspirin (ASA) on gastric, duodenal and rectal prostaglandins (PGs) and mucosal injury. *Gastroenterology* 108:A77, 1995
15. Petroski D: Endoscopic comparison of three aspirin preparations and placebo. *Clin Ther* 15:314, 1993
16. Aspirin. Physicians' Desk Reference, 53rd ed. Medical Economics Co, Montvale, New Jersey, 1999, p 2716
17. Kliever D, Cryer B, Feldman M: Effects of very low doses of aspirin (ASA) lotion on serum thromboxane B₂ and gastroduodenal prostaglandins (PGs) and mucosal injury. *Gastroenterology* 110:A158, 1996
18. Henry D, Lim LL, Rodriguez LAG, et al: Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: results of a collaborative meta-analysis. *BMJ* 312:1563, 1996 [PMID 8664664]

19. Geis GS, Stead H, Morant S, et al: Efficacy and safety of celecoxib, a specific COX-2 inhibitor, in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 41:5316, 1998
20. Cryer B, Gottesdiener K, Gertz B, et al: In vivo effects of rofecoxib, a new cyclooxygenase (COX)-2 inhibitor, on gastric mucosal prostaglandin (PG) and serum thromboxane B₂ (TxB₂) synthesis in healthy humans. *Gastroenterology* (in press)
21. McArthur KE, Richardson CT, Barnett CC, et al: Long-term outcome after exploratory laparotomy and proximal gastric vagotomy in Zollinger-Ellison syndrome. *Am J Gastroenterol* 91:1104, 1996 [PMID 8651153]
22. El Omar EM, Penman ID, Ardill JES, et al: *Helicobacter pylori* infection and abnormalities of acid secretion in patients with duodenal ulcer disease. *Gastroenterology* 109:681, 1995
23. McColl KEL, El-Nujumi AM, Chittajallu RS, et al: A study of the pathogenesis of *Helicobacter pylori* negative chronic duodenal ulceration. *Gut* 34:762, 1993
24. Lanas A, Sekar MC, Hirschowitz BI: Objective evidence of aspirin use in both ulcer and nonulcer upper and lower gastrointestinal bleeding. *Gastroenterology* 103:862, 1992 [PMID 1499936]
25. Cryer B, Feldman M: Smoking and peptic ulcer disease: mechanisms of gastroduodenal mucosal injury in humans. *Journal of Smoking-Related Disorders* 5:9, 1994
26. Aoyama N, Kinoshita Y, Fujimoto S, et al: Peptic ulcers after the Hanshin-Awaji earthquake: increased incidence of bleeding gastric ulcer. *Am J Gastroenterol* 93:311, 1998 [PMID 9517630]
27. Feldman M: Mental stress and peptic ulcers: an earthshaking association. *Am J Gastroenterol* 93:291, 1998
28. Fendrick AM, Chernew ME, Hirth RA, et al: Alternative management strategies for patients with suspected peptic ulcer disease. *Ann Intern Med* 123:260, 1995 [PMID 7611591]
29. Ofman JJ, Etchason J, Fullerton S, et al: Management strategies for *Helicobacter pylori*-seropositive patients with dyspepsia: clinical and economic consequences. *Ann Intern Med* 126:280, 1997 [PMID 9036800]
30. Kolts BE, Joseph B, Achem SR, et al: *Helicobacter pylori* detection: a quality and cost analysis. *Am J Gastroenterol* 88:650, 1993 [PMID 7683175]
31. Cutler AF, Havstad S, Ma CK, et al: Accuracy of invasive and noninvasive tests to diagnose *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterology* 109:136, 1995 [PMID 7540995]
32. El-Zimaity HMT, Al-Assi MT, Genta RM, et al: Confirmation of successful therapy of *Helicobacter pylori* infection: number and site of biopsies or a rapid urease test. *Am J Gastroenterol* 90:1962, 1995
33. Feldman M, Cryer B, Lee E, et al: Role of seroconversion in confirming cure of *Helicobacter pylori* infection. *JAMA* 280:363, 1998 [PMID 9686554]
34. Blum AL, Talley NJ, O'Morain C, et al: Lack of effect of treating *Helicobacter pylori* infection in patients with nonulcer dyspepsia. *N Engl J Med* 339:1875, 1998 [PMID 9862942]
35. McColl K, Murray L, El-Omar E, et al: Symptomatic benefit from eradicating *Helicobacter pylori* infection in patients with nonulcer dyspepsia. *N Engl J Med* 339:1869, 1998 [PMID 9862941]
36. Friedman LS: *Helicobacter pylori* and nonulcer dyspepsia. *N Engl J Med* 339:1928, 1998

37. Drugs for treatment of peptic ulcers. *Med Lett Drugs Ther* 39:1, 1997
38. Lind T, Mégraud F, Unge P, et al: The MACH2 study: role of omeprazole in eradication of *Helicobacter pylori* with 1-week triple therapies. *Gastroenterology* 116:248, 1999 [PMID 9922303]
39. Yeomans ND, Tulassay Z, Juhasz L, et al: A comparison of omeprazole with ranitidine for ulcer associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 338: 719, 1998 [PMID 9494148]
40. Feldman M, Harford WV, Fisher RS, et al: Treatment of reflux esophagitis resistant to H₂-receptor antagonists with lansoprazole, a new H⁺/K⁺-ATPase inhibitor: a controlled, double-blind study. *Am J Gastroenterol* 88:1212, 1993 [PMID 8101695]
41. Graham DY, Hepps KS, Ramirez FC, et al: Treatment of *Helicobacter pylori* reduces the rate of rebleeding in peptic ulcer disease. *Scand J Gastroenterol* 28:939, 1993 [PMID 8284627]
42. Labenz J, Börsch G: Role of *Helicobacter pylori* eradication in the prevention of peptic ulcer bleeding relapse. *Digestion* 55:19, 1994
43. Jaspersen D, Koerner T, Schorr W, et al: *Helicobacter pylori* eradication reduces the rate of rebleeding in ulcer hemorrhage. *Gastrointest Endosc* 45:5, 1995
44. Rokkas T, Karameris A, Mavrogeorgis A, et al: Eradication of *Helicobacter pylori* reduces the possibility of rebleeding in peptic ulcer disease. *Gastrointest Endosc* 41:1, 1995 [PMID 7698617]
45. Silverstein FE, Graham DY, Senior JR, et al: Misoprostol reduces serious gastrointestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 123:241, 1995 [PMID 7611589]
46. Jensen DM, Cheng S, Kovacs TOG, et al: A controlled study of ranitidine for the prevention of recurrent hemorrhage from duodenal ulcer. *N Engl J Med* 330:382, 1994 [PMID 8284002]
47. Collier DS, Pain JA: Non-steroidal anti-inflammatory drugs and peptic ulcer perforation. *Gut* 26:359, 1985 [PMID 3979908]
48. Reinbach DH, Cruickshank G, McColl KEL: Acute perforated duodenal ulcer is not associated with *Helicobacter pylori* infection. *Gut* 34:1344, 1993 [PMID 8244099]
49. Crofts TJ, Park KGM, Steele RJC, et al: A randomized trial of nonoperative treatment for perforated peptic ulcer. *N Engl J Med* 320:970, 1989 [PMID 2927479]
50. DiSario JA, Fennerty MB, Tietze CC, et al: Endoscopic balloon dilation for ulcer-induced gastric outlet obstruction. *Am J Gastroenterol* 89:868, 1994 [PMID 8198096]
51. Laine L: Rolling review: upper gastrointestinal bleeding. *Aliment Pharmacol Ther* 7:207, 1993
52. Cook D, Guyatt G, Marshall J, et al: A comparison of sucralfate and ranitidine for prevention of upper gastrointestinal bleeding in patients requiring mechanical ventilation. *N Engl J Med* 338:791, 1998 [PMID 9504939]
53. Hawkey CJ, Karrasch JA, Szczepanski L, et al: Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *N Engl J Med* 338: 727, 1998 9494149

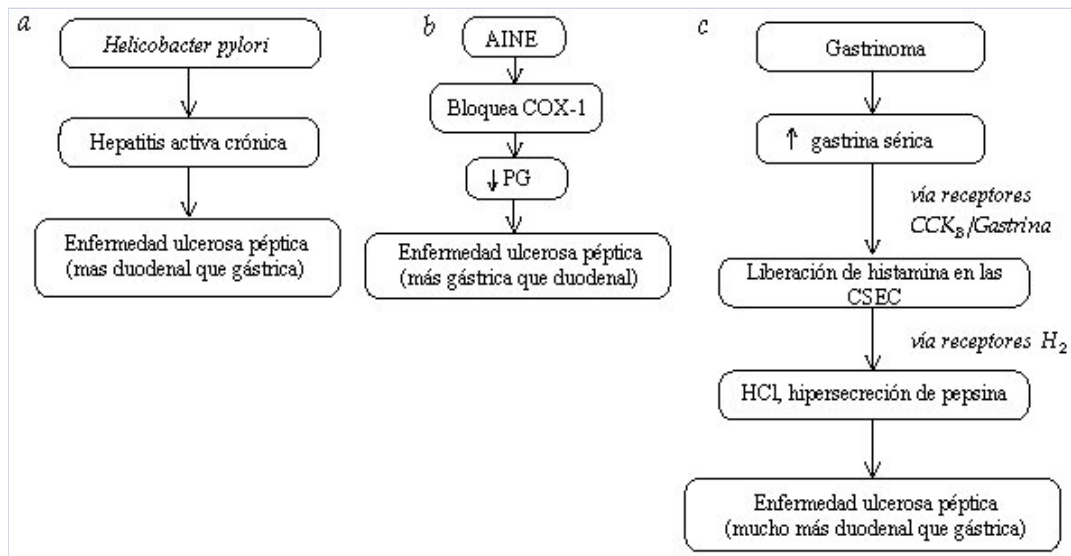


Figura 1 Etiopatogenia de las úlceras pépticas (a) *Helicobacter pylori* induce una gastritis superficial, activa, difusa y crónica, por lo general en todo el estómago. (b) Los antiinflamatorios no esteroides (AINE) bloquean la cicloxigenasa-1 (COX-1) para disminuir la cantidad de prostaglandinas gastroduodenales (PG) sintetizadas a partir de su precursor, el ácido araquidónico (AA). (c) El gastrinoma en el páncreas o duodeno secreta grandes cantidades de gastrina en forma continua en la circulación. Las concentraciones elevadas de gastrina en suero actúan sobre los receptores CCK B /gastrina sobre las células semejantes a enterocromafines (CSEC) para liberar histamina. La histamina actúa sobre los receptores H₂ en las células parietales y principales para aumentar la secreción de HCl y pepsina.

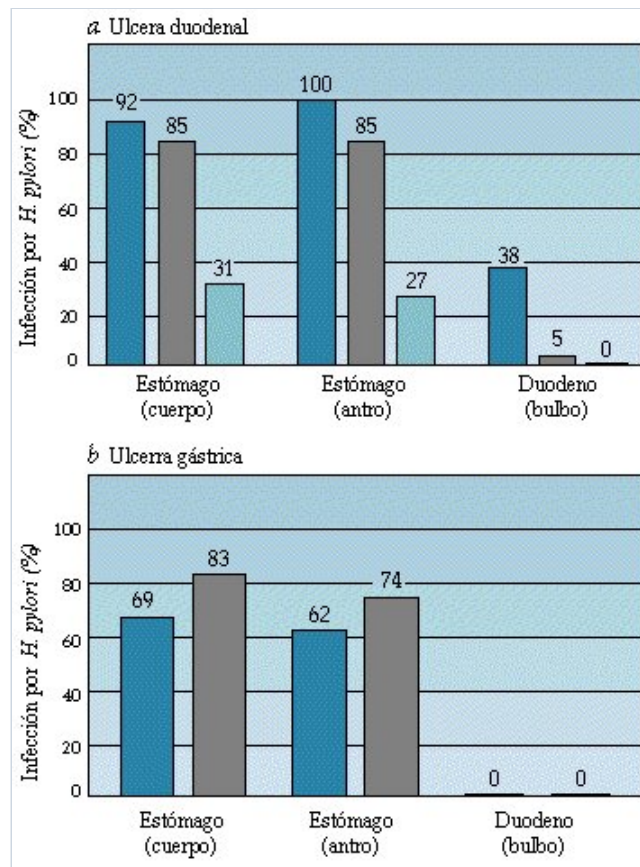


Figura 3 Prevalencia de infección por *H. pylori* Prevalencia de infección por *H. pylori* evaluada por biopsia endoscópica e histología de la mucosa. Las barras azul obscuro representan pacientes con úlcera activa (13 duodenal y 13 gástrica). Las barras grises indican pacientes cuyas úlceras estaban inactivas (20 duodenal y 23 gástricas). Las barras azul claro representan 26 sujetos controles de la misma edad. Ninguno de estos pacientes recibían aspirina o AINE. 5

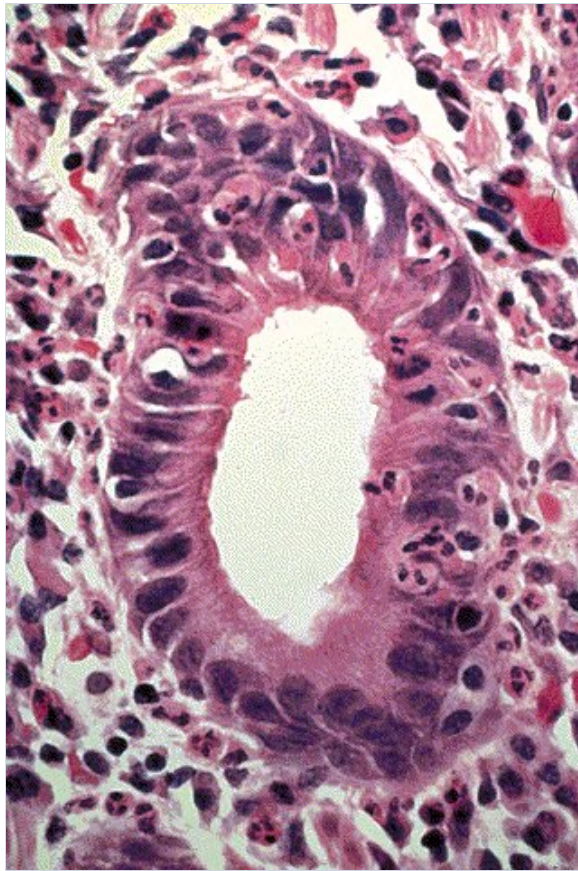


Figura 2a *Helicobacter pylori* Muestras de biopsia del estómago teñidas con hematoxilina y eosina que demuestran (a) gastritis crónica activa con algunos organismos *H. pylori* que se observan apenas en la luz de una glándula y (b) gastritis activa crónica con más organismos *H. pylori* .



Figura 2b *Helicobacter pylori* Muestras de biopsia del estómago teñidas con hematoxilina y eosina que demuestran (a) gastritis crónica activa con algunos organismos *H. pylori* que se observan apenas en la luz de una glándula y (b) gastritis activa crónica con más organismos *H. pylori* .

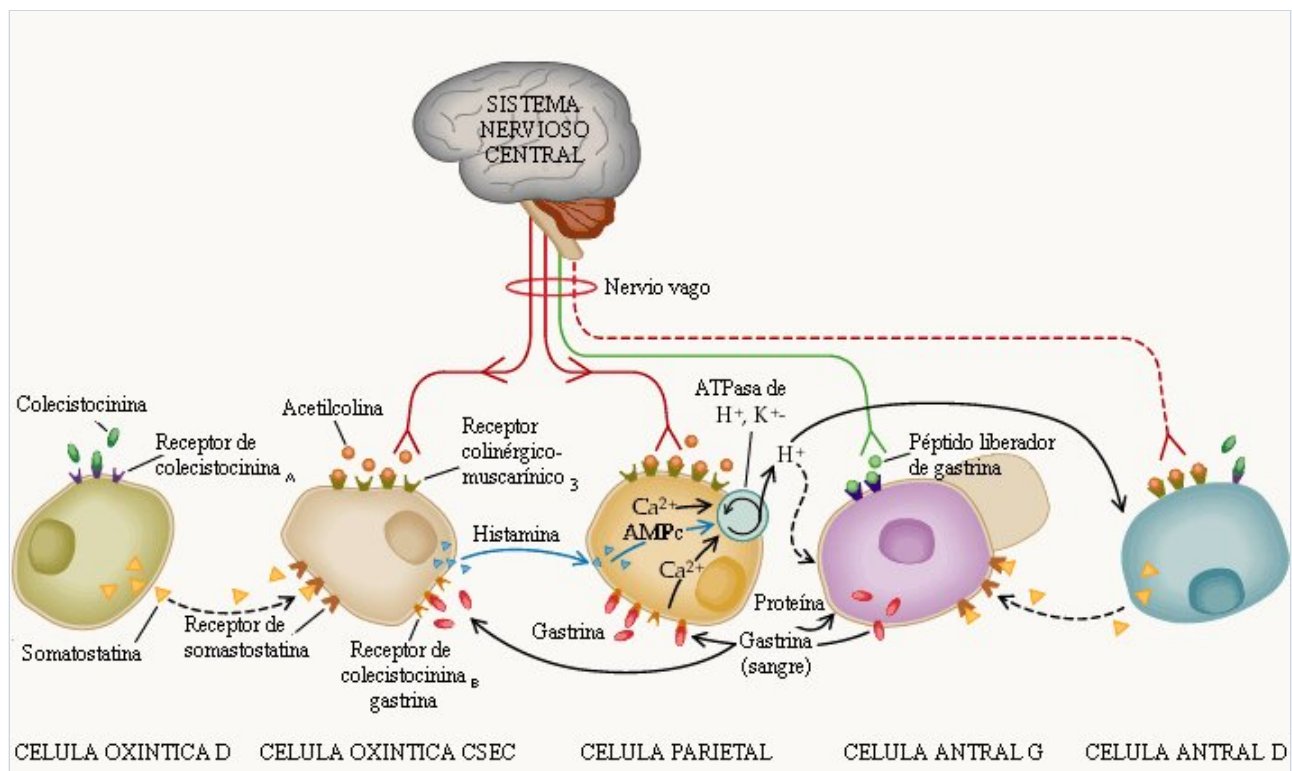


Figura 4 Control de la secreción de ácido. Varios estímulos pueden regular la secreción de ácido hacia la luz gástrica por la célula parietal. Estos estímulos llegan a las células parietales a través de nervios (neurócrino), células endócrinas (endócrino) o células adyacentes (parácrino). El pensamiento, vista, olfato y gusto de los alimentos actúa a través del sistema nervioso central y el nervio vago para liberar acetilcolina adyacente a los receptores colinérgicos-muscarínicos M_3 en la célula parietal, lo que aumenta el calcio celular (Ca^{2+}) y activa la bomba de protones (ATPasa de H^+ , K^+) para aumentar la secreción de H^+ . La estimulación vagal-colinérgica también actúa sobre células oxínticas semejantes a enterocromafines (CSEC) para liberar histamina que, a través de receptores H_2 en las células parietales adyacentes, aumentan el monofosfato cíclico de adenosina (AMPc). A su vez, el AMPc estimula la secreción de H^+ . El estímulo vagal activa también la liberación de gastrina hacia la sangre por medio de la estimulación directa de la célula antral de gastrina (G) por el péptido liberador del neurotransmisor no colinérgico de gastrina y por la inhibición acetilcolinérgica de la célula antral de somatostatina (D), eliminando así el efecto inhibitorio de la somatostatina sobre la célula antral G. La célula antral G es también estimulada en forma potente por la proteína de la dieta en el estómago. El principal blanco de la gastrina liberada en la sangre desde las células G son las células oxínticas CSEC, a través del receptor de CCK B /gastrina. La gastrina actúa también sobre el receptor de la célula parietal CCK B /gastrina, aumentando el Ca^{2+} celular. La CSEC oxíntica y la célula antral G son inhibidas por las células D adyacentes. El principal estímulo que activa a la célula D es la colecistocinina (CCK), que se libera a la circulación desde el intestino delgado por estímulo de las grasas y proteínas de la dieta. La CCK estimula a las células D a través de los receptores CCK A que no reconocen a la gastrina. Por lo tanto, la CCK ayuda a detener la secreción de H^+ cuando el alimento entra al intestino delgado, actuando a través de las células gástricas D. También, el H^+ luminal suspende la liberación de gastrina de las células G y estimula a las células antrales D para secretar somatostatina (retroalimentación negativa). La distensión gástrica (no demostrada) estimula la secreción de H^+ al activar los reflejos neurales, tanto cortos como largos (vagal-vagal), que liberan acetilcolina cerca de las células parietales y al péptido liberador de gastrina cerca de las células G. Las líneas continuas indican estimulación, las punteadas indican inhibición.

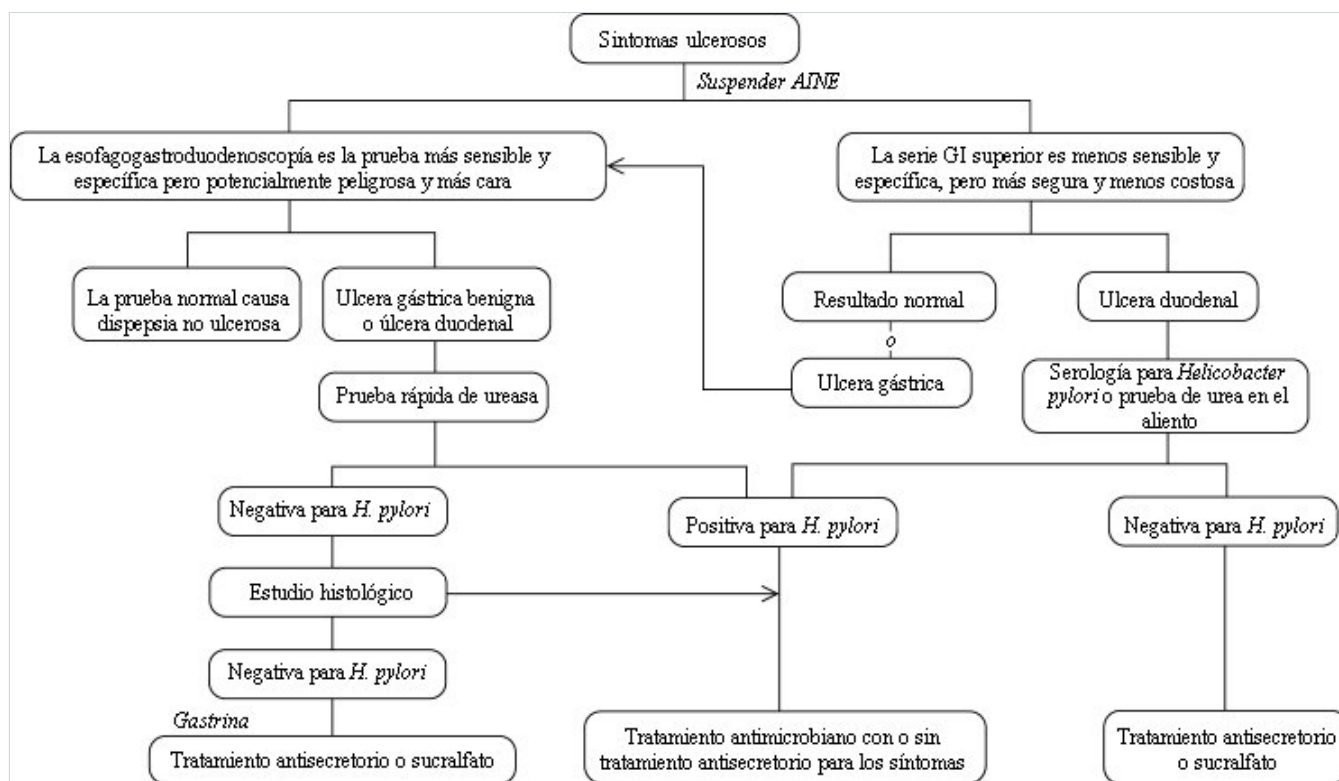


Figura 5 Evaluación de los síntomas ulcerosos Estudio del paciente con síntomas ulcerosos recientes o no diagnosticados refractarios a una prueba terapéutica con dosis habituales de un bloqueador de los receptores H₂ o con síntomas recurrentes cuando se suspende este tratamiento.

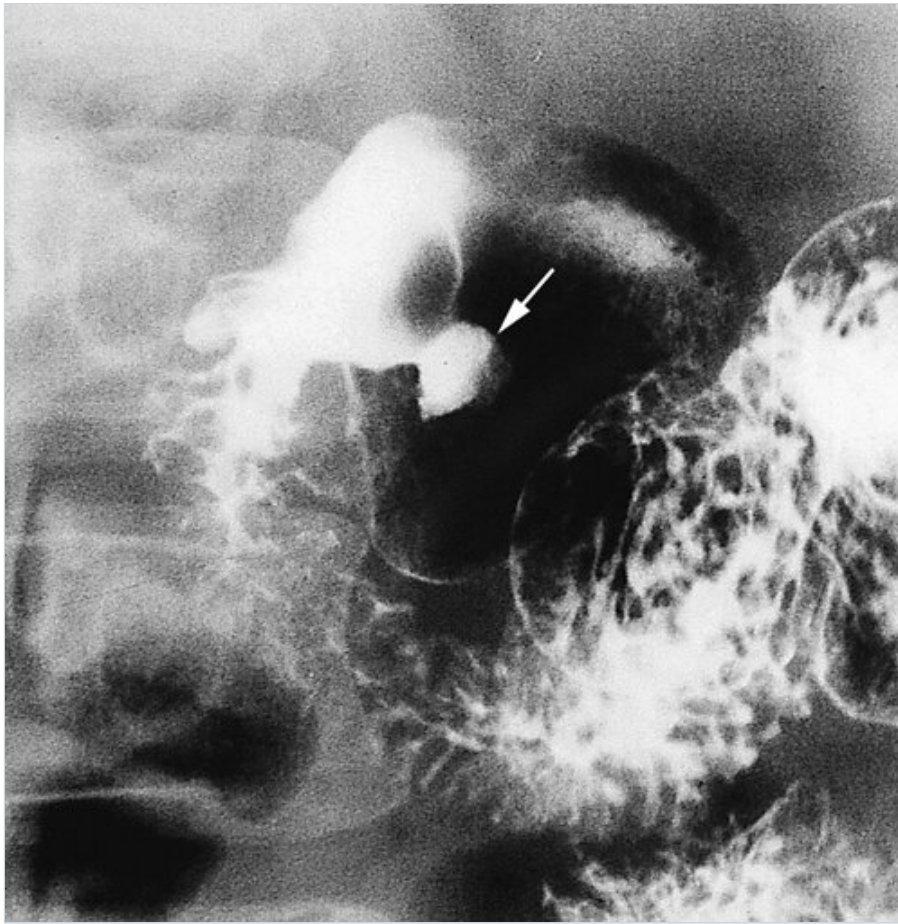


Figura 6a Úlcera duodenal: radiología (a) Serie GI superior en la que se usa doble contraste (bario y aire), que muestra una colección redondeada de bario en una úlcera (flecha) en el bulbo duodenal de un paciente con dispepsia (úlceras duodenales no complicadas). (b) Radiografía de tórax de pie que muestra aire por debajo del hemidiafragma derecho (neumoperitoneo) de un paciente con abdomen agudo por una úlcera duodenal perforada.

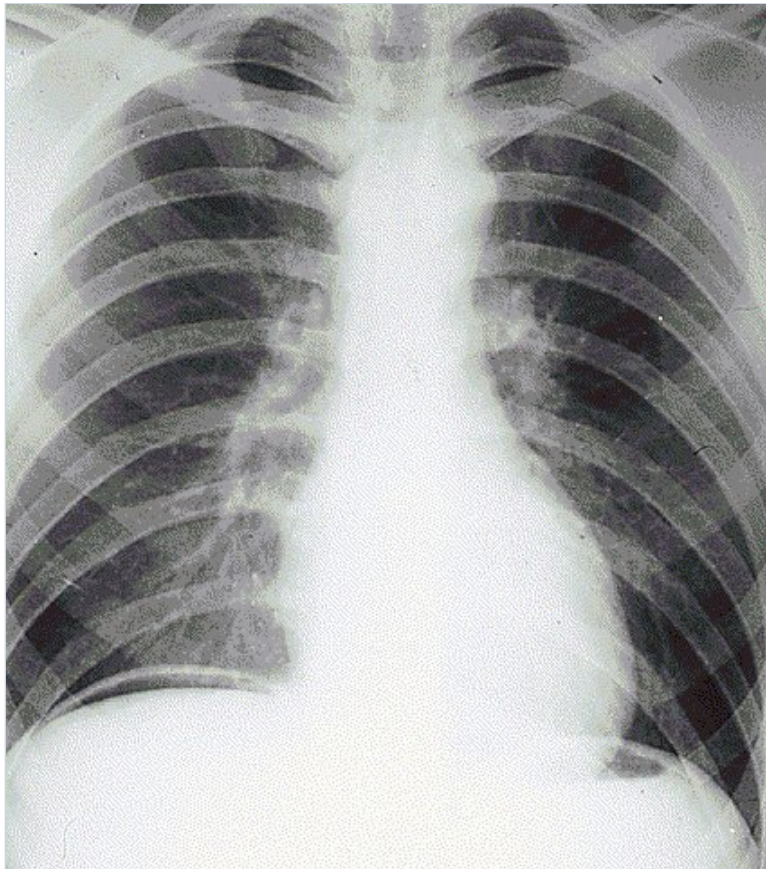


Figura 6b Úlcera duodenal: radiología (a) Serie GI superior en la que se usa doble contraste (bario y aire), que muestra una colección redondeada de bario en una úlcera (flecha) en el bulbo duodenal de un paciente con dispepsia (úlcera duodenal no complicada). (b) Radiografía de tórax de pie que muestra aire por debajo del hemidiafragma derecho (neumoperitoneo) de un paciente con abdomen agudo por una úlcera duodenal perforada.

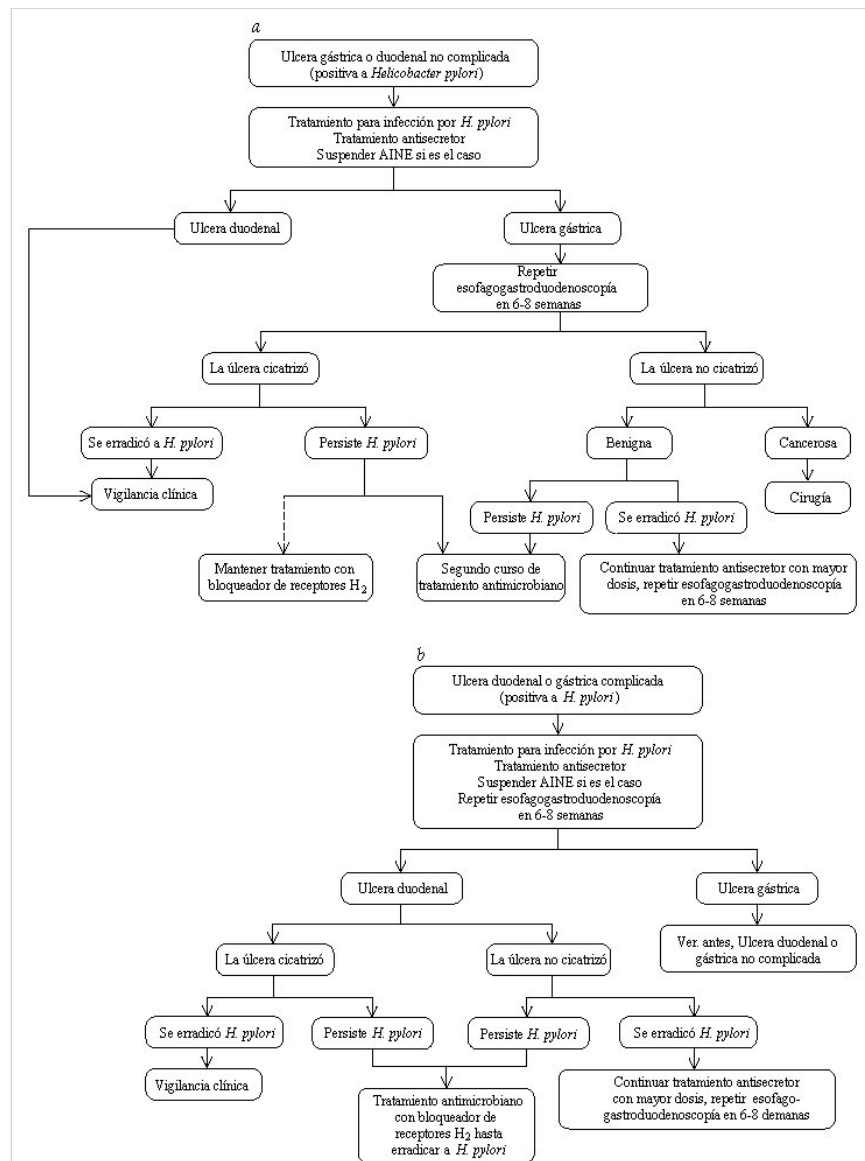


Figura 7 Manejo de la úlcera duodenal y gástrica asociada a *H. pylori* Enfoque de tratamiento y vigilancia de un paciente con una úlcera duodenal o gástrica no complicada (a) o complicada (b) asociada con infección gástrica por *H. pylori*. El tratamiento de mantenimiento consiste en administración nocturna por largo plazo de un bloqueador de los receptores H₂ [ver tabla 3].

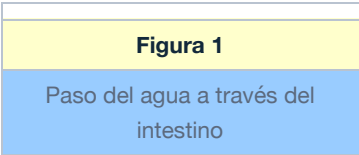
III DIARREA

DRA. CHRISTINA M. SURAWICZ

Las enfermedades diarreicas, que con frecuencia son de tipo infeccioso, son la causa más importante de morbilidad en todo el mundo. En la práctica clínica la diarrea puede ser un síntoma de gran número de enfermedades, desde padecimientos principalmente intestinales hasta enfermedades sistémicas como diabetes mellitus e hipertiroidismo. La evaluación clínica de los pacientes con diarrea aguda o crónica suele constituir un dilema para los clínicos.

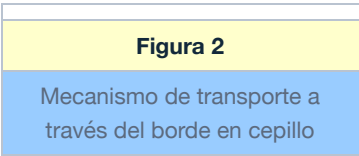
Fisiología de la absorción intestinal

El tubo gastrointestinal absorbe una gran cantidad de agua y electrolitos cada día. La dieta promedio de una persona contiene 2 L/día de líquido, y se forman otros 7 L/día por saliva, jugos gástricos y secreciones intestinales [ver figura 1]. De este total de 9 L/día, la mitad se absorbe en el yeyuno y el resto, excepto 1 L de líquido se absorbe antes de llegar al colon. Solo alrededor de 100 a 200 ml de agua (de la que el 15 a 20 porciento reside en las bacterias) se excretan en las heces. El 80 porciento del agua y los electrolitos se absorben en el intestino delgado y el 20 porciento en el colon, Por lo tanto, el intestino es muy eficaz para absorber agua y electrolitos.¹



En general, la dirección del flujo de agua es paralelo al transporte neto de electrolitos. Este transporte está regulado por varios factores, incluyendo neurotransmisores, hormonas, factores de crecimiento y mediadores de la inflamación. Muchos de estos últimos actúan a través de segundos mensajeros, como calcio, monofosfato cíclico de adenosina y monofosfato cíclico de guanosina.

En el intestino delgado las moléculas se mueven a través de varias vías, incluyendo poros y transportadores. En el yeyuno existe un movimiento considerable de agua y electrolitos en ambas direcciones entre la sangre y la luz, las soluciones de la luz entran rápidamente en equilibrio osmótico con el plasma. Sin embargo, en el íleon y el colon el movimiento es menos bidireccional. La absorción yeyunal de sodio requiere de solutos nutrientes, mientras que la absorción ileal de sodio no. El sodio se absorbe en forma activa por lo menos por tres mecanismos diferentes: transporte electrogénico, transporte neutral y transporte acoplado a glucosa o aminoácidos. El cloruro se secreta por las células de las criptas [ver figura 2].



En el colon la absorción de agua y electrolitos requiere de energía, empleando acidos grasos de cadena corta (i.e., acetato, butirato y propionato) que aumentan la absorción de sodio.² Como en el intestino delgado, existe un mecanismo neutro de entrada de $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$ y secreción de cloruro por las células de las criptas. El colon puede absorber hasta 6 L de exceso de líquido.³

Fisiopatología de la diarrea

La diarrea suele ser causada por cambios en el transporte neto de agua y electrolitos, que pueden ser secundarios a menor absorción, aumento en la secreción o, lo más común, ambos [ver *tabla 1*]. La menor absorción puede ser causada por daño a la mucosa, agentes osmóticamente activos en la luz y, en casos raros, aumento en la motilidad con menor tiempo para la absorción. La mayor secreción puede deberse a estimulación en la secreción de cloruro por las células de las criptas.

Tabla 1 Fisiopatología de la diarrea

Menor absorción

- Enfermedad de la mucosa
 - Intestino delgado
 - Esprue celiaco
 - Esprue tropical
 - Enfermedad de Whipple
 - Colon
 - Enfermedad inflamatoria del intestino (v.gr., colitis)
 - Infecciosas
- Agentes osmóticos en la luz
 - Malabsorción de carbohidratos
 - Intolerancia a la lactosa
 - Malabsorción de grasas
 - Esteatorrea
 - Enfermedad mucosa (v.gr., esprue celiaco)
 - Alteraciones de la luz (v.gr., insuficiencia pancreática)
- Problemas de motilidad
 - Síndrome del colon irritable
 - Tránsito rápido
 - Posgastrectomía o posvagotomía
 - Fístula gastrocólica
 - Estasis
 - Diabetes mellitus con proliferación bacteriana

Aumento en la secreción

- Toxinas bacterianas
 - *Vibrio cholerae*
 - *Clostridium difficile*
 - *Escherichia coli* O157:H7
 - *Shigella*
- Tumores endócrinos
 - Tumores pancreáticos que producen péptido intestinal vasoactivo
 - Gastrinoma
 - Síndrome carcinoide

MENOR ABSORCION

Daño a la mucosa

Las bacterias, los virus y algunas enfermedades (v.gr., esprue celiaco) pueden dañar a las células absortivas de la mucosa,

impidiendo la absorción. Además, pueden secretarse líquidos y electrolitos hacia la luz. Debe enfatizarse que muchos casos de diarrea son resultado de múltiples mecanismos que se superponen.

Diarrea osmótica

Cuando el contenido luminal es hiperosmolar, se secreta líquido hacia la luz para restablecer el equilibrio osmótico. Puede presentarse diarrea por carbohidratos no absorbidos, como en el caso de la intolerancia a la lactosa, cuando el producto de la fermentación constituye una mayor carga osmótica en el colon.

Alteraciones de la motilidad

Cuando el tránsito es demasiado rápido, el tiempo de absorción disminuye y puede ocurrir diarrea. Esto puede explicar la diarrea que se observa en el hipertiroidismo. El síndrome de colon irritable es el trastorno de motilidad más común, y la diarrea asociada parece deberse a variaciones en la función motora del colon. Otros padecimientos en los que el trastorno de la motilidad puede ser el causante de la diarrea incluyen los síndromes de tránsito acelerado (que se observan después de resección gástrica, vagotomía y fístula gastrocólica) y de estasis (v.gr., proliferación bacteriana que se observa en ocasiones en pacientes con esclerodermia o diabetes mellitus).

AUMENTO EN LA SECRECIÓN

Las toxinas pueden causar aumento en la secreción intestinal. El ejemplo mejor estudiado es la toxina del cólera (producida por cepas de *Vibrio cholerae*), que estimulan la secreción de grandes volúmenes de secreción salina por los efectos directos de la toxina sobre las células de las criptas. Otras bacterias que pueden producir toxinas que aumentan la secreción incluyen a *Salmonella* y a *Escherichia coli* toxigénica. La secreción también puede aumentar por el efecto de ciertas hormonas, como el péptido intestinal vasoactivo, que se produce por tumores pancreáticos y causa el síndrome de Verner-Morrison o el síndrome de cólera pancreática. En el colon, la mayor secreción puede deberse a la presencia de sales biliares no conjugadas que llegan al colon como consecuencia de una enfermedad ileal.

Enfoque para la evaluación clínica

La diarrea suele definirse como la presencia de evacuaciones de menor consistencia o líquidas con aumento en la frecuencia. La diarrea que despierta al paciente por la noche o se acompaña por pérdida de peso o sangre en el excremento suele indicar una etiología orgánica, mientras que la diarrea del síndrome de colon irritable rara vez es nocturna.

Los síntomas suelen indicar si la diarrea tiene su origen en el intestino delgado o en el colon. Las enfermedades del intestino delgado causan diarrea no sanguinolenta de gran volumen, con frecuencia con dolor abdominal difuso y cólicos, deshidratación, y malabsorción. Por el contrario, la diarrea causada por enfermedad del colon suele consistir en evacuaciones frecuentes de escaso volumen con sangre macroscópica u oculta, con frecuencia asociado con dolor abdominal bajo y tenesmo.

Diarrea aguda

Las enfermedades diarreicas agudas son comunes y autolimitadas, la diarrea adquirida en la comunidad suele durar solo algunos días y no requiere de evaluación de laboratorio o tratamiento específico. Lo más frecuente es que estas enfermedades autolimitadas duren 24 a 48 horas y sean causadas por infecciones con virus como adenovirus, rotavirus, agente Norwalk, astrovirus y calicivirus, que no pueden detectarse por pruebas ordinarias de laboratorio. No se dispone de tratamiento antiviral específico. En general, los patógenos del intestino delgado suelen ser no invasivos, casi siempre virales y causan diarrea acuosa. Los patógenos ileocólicos son

más invasores, de origen bacteriano y pueden ocasionar diarrea con sangre. La evaluación siempre comienza con un examen clínico.

HISTORIA CLINICA Y EXAMEN FISICO

Además de describir las características y duración de la diarrea, la historia debe incluir información sobre el uso de medicamentos, incluyendo laxantes, antiácidos (en especial los que contienen magnesio) y antibióticos. El antecedente de un viaje a áreas endémicas puede sugerir diarrea del viajero, esprue tropical o ciertas infecciones parasitarias. Los parásitos deben considerarse una posibilidad en los inmigrantes recientes de países en vías de desarrollo o en las personas inmunosuprimidas. Los parásitos *Giardia* y *Cryptosporidium* pueden transmitirse también en centros de asistencia diurna y ciertos ambientes laborales, específicamente, los veterinarios y las personas que trabajan con productos lácteos tienen riesgo de infección con *Cryptosporidium* por el contacto con vacas, que con frecuencia portan este parásito. Si los compañeros de cuarto o familiares del paciente han tenido síntomas semejantes, la diarrea puede deberse a infección o intoxicación alimentaria.

El examen físico rara vez da claves sobre el diagnóstico específico en casos de diarrea. Sin embargo, es crucial para detectar deshidratación y depleción de volumen, así como la gravedad de la enfermedad. En la diarrea aguda puede ser suficiente con la evaluación del estado de hidratación y del abdomen. Los indicadores de enfermedad o toxicidad grave incluyen fiebre, dolor a la palpación abdominal y deshidratación importante, y en ese caso debe considerarse la hospitalización para reponer volumen y vigilar al paciente [ver adelante, Tratamiento].

PRUEBAS DIAGNOSTICAS

Debido a que la mayoría de los casos de diarrea aguda son autolimitados, el examen del excremento casi nunca es necesario. La presencia de sangre en la evacuación es una indicación para realizar hemocultivo. Sin embargo, incluso en este caso, los cultivos bacterianos son positivos en solo el 40 a 60 por ciento de los casos.

En general, los cultivos para patógenos enterales son sensibles, específicos y costosos. La mayoría de los laboratorios de los hospitales detectan *Campylobacter*, *Salmonella* y *Shigella*, y pueden cultivar también de rutina *E. coli* serotipo O157:H7 en las heces con sangre. Cuando se sospecha infección por *Yersinia enterocolitica*, *Aeromonas* o *Clostridium difficile*, deben solicitarse cultivos especiales. Cuando se sospecha *C. difficile* el excremento debe someterse a ensayo para citotoxina, que es la prueba de oro actual para determinar enfermedad por este germen.

Muchos clínicos acostumbran buscar leucocitos en las heces, que es parte de la evaluación microbiológica de rutina del excremento. Sin embargo, no se recomienda esta prueba para usarse en forma aislada. Se observan muchísimos leucocitos en la disentería bacteriana causada por infección por *Shigella*, pero en la mayoría de los casos, el encontrar un número pequeño de leucocitos no distingue la diarrea infecciosa de la enfermedad inflamatoria del colon, y los resultados pueden ser positivos o negativos en ambas enfermedades.

El diagnóstico de infección parasitaria se hace por la detección de los organismos en el examen de excremento. Cuando se sospechan parásitos, deben examinarse tres muestras frescas de excremento para obtener un resultado más exacto. En un estudio británico, el examen de una sola muestra de excremento reveló parásitos en solo el 58 por ciento de los casos de infección parasitaria, una segunda muestra permitió la detección de un 20 por ciento adicional y la tercera muestra aumentó la detección en otro 21 por ciento.⁴ El aspirado duodenal, o prueba del cordel, permite detectar *Giardia*, *Coccidia* o *Strongyloides*. La presencia de aceite mineral, bismuto o bario en el excremento interfiere con los resultados de la prueba, por lo que deben evitarse estas sustancias antes de recolectar las muestras. Si el excremento no puede examinarse de inmediato, debe conservarse en solución de alcohol polivinílico.

ETIOLOGIAS ESPECIFICAS

Bacterias enterales

Los patógenos bacterianos pueden causar diarrea por cuatro mecanismos: (1) producción de enterotoxina, (2) producción de citotoxina, que causa lesión celular e inflamación, (3) adherencia de patógenos a la mucosa intestinal, y (4) invasión de la mucosa, que causa inflamación y ulceración. Cada uno de estos mecanismos provoca secreción de agua y electrolitos. La inflamación libera secretagogos intestinales, incluyendo metabolitos del ácido araquidónico, cininas y sustancias vasoactivas que contribuyen a la secreción.

La mayoría de los patógenos colónicos y enterales son *Campylobacter*, *Salmonella*, *Shigella* y *E. coli* enterotoxigénica serotipo O157:H7. *C. difficile*, debe ser considerado como posibilidad cuando existe historia concomitante o reciente de uso de antibióticos (incluso si se administraron hasta seis semanas antes), o cuando se presenta diarrea en pacientes hospitalizados. Los patógenos enterales son muy poco probables cuando la diarrea se presenta en el hospital, y en este caso no se requieren muestras de excremento para detección de parásitos o patógenos enterales que no sean *C. difficile*. La diarrea nosocomial es causada principalmente por *C. difficile*, medicamentos o alimentación enteral.

Los viajeros a zonas de alto riesgo pueden desarrollar diarrea, casi siempre con ingerir alimentos o bebidas contaminadas. La mayoría de los casos son causadas por bacterias patógenas, y *E. coli* enterotoxigénica es responsable de hasta el 40 por ciento de los casos en viajeros a países en vías de desarrollo. Otras causas de diarrea del viajero incluyen *Campylobacter jejuni*, *Shigella* y, con menos frecuencia, especies no tifoídicas de *Salmonella*. Los parásitos no son una causa importante de diarrea del viajero, pero pueden ser los responsables en personas con diarrea persistente. Ocurre infección por *Giardia lamblia*, *Cryptosporidium* y *Cyclospora* en personas que viajan a ciertas áreas. Por ejemplo, se han encontrado *Giardia* y *Cryptosporidium* en viajeros que regresan de San Petersburgo, Rusia. Se detectó *Cyclospora* en personas que viajaron a Nepal, ocasionando una epidemia reciente en el este de los Estados Unidos.

La intoxicación alimentaria suele ser causada por alimentos mal cocinados o refrigerados que se contaminan. Se han reportado brotes de infección por *G. lamblia*, *C. jejuni* y *Cryptosporidium* originadas en fuentes de agua contaminada. Las causas bacterianas más comunes de epidemia originada en alimentos son *Salmonella*, *Clostridium perfringens* y toxinas de *Staphylococcus aureus* y *Bacillus cereus*. La intoxicación alimentaria mediada por toxinas típicamente produce una enfermedad en la que el vómito es el síntoma predominante, por lo general seis a 12 horas después de la ingestión de la toxina. La intoxicación alimentaria dura menos de 48 horas. Muchas otras bacterias pueden ser transmitidas por alimentos, incluyendo *Listeria monocytogenes*, *E. coli* enterohemorrágica (i.e., *E. coli* serotipo O157:H7), *Yersinia* y *Vibrio*.

Salmonella Existen tres especies *Salmonella* que afectan al tubo digestivo. La más común es *S. enteritidis* y sus serotipos *typhimurium*, *heidelberg* y *newport*. Las otras especies son *S. choleraesuis* y *S. typhi*.

S. enteritidis y *S. choleraesuis*, las especies no tifoídicas, causan gastroenteritis aguda, ileocolitis o colitis, enfermedades que suelen ser autolimitadas, aunque está indicado el tratamiento para pacientes con síntomas severos, muy jóvenes o ancianos, mujeres embarazadas, pacientes inmunosuprimidos y pacientes con enfermedades subyacentes graves. Las fluoroquinolonas, el cloranfenicol, la ampicilina, la amoxicilina y el trimetoprim-sulfametoxazol son todos eficaces.

S. typhi causa fiebre enteral (i.e., fiebre tifoidea). La diarrea es frecuente. La transmisión ocurre por contacto con agua o alimentos contaminados (en especial aves, huevo y lácteos). La enfermedad es más común en niños de dos a cuatro meses de edad y en ancianos. Los pacientes predispuestos a la infección por *S. typhi* incluyen los que tienen aclorhidria, hemoglobinopatías (i.e., enfermedad de células falciformes) o esquistosomiasis crónica. El diagnóstico se hace por coprocultivo. No se recomienda el

tratamiento porque prolonga la excreción del organismo y aumenta la tasa de recaídas. Se diagnostica estado de portador cuando el cultivo persiste positivo después de un año. Las quinolonas pueden ser eficaces para tratar el estado de portador.

Campylobacter Las especies *Campylobacter* son la causa más común de colitis infecciosa en los Estados Unidos. El organismo casi siempre se ingiere con productos avícolas, en especial pollo mal cocinado. *Campylobacter* causa ileítis y colitis, con un periodo de incubación de uno a siete días. La diarrea puede ser líquida o sanguinolenta y suele autolimitarse, durante menos de una semana. El tratamiento es de sostén. Los antimicrobianos pueden acortar la duración de la enfermedad, pero solo si se administran al principio del cuadro (dentro de los primeros tres días).

Shigella Las especies de *Shigella* causan colitis al invadir el epitelio del colon y producir una enterotoxina. La infección humana puede ser causada por una de cuatro especies: *S. dysenteriae*, *S. flexneri*, *S. boydii* y *S. sonnei*. Las infecciones son más comunes en niños de una a cuatro años de edad, varones homosexuales, viajeros y personas que viven en instituciones. *Shigella* es muy virulenta, la ingestión de menos de 100 organismos puede causar la enfermedad. Desde el punto de vista clínico, la enfermedad comienza en el intestino delgado, con fiebre, dolor cólico y diarrea secretora.⁵ Durante los siguientes días la bacteria se localiza en el colon, causando invasión, úlceras e inflamación. Los síntomas iniciales de náusea, dolor cólico y diarrea acuosa ceden, seguidos de diarrea con moco y sangre, tenesmo, fiebre y toxicidad sistémica. Si no se trata, la enfermedad suele durar una semana (con rango de uno a 30 días). Los síntomas crónicos son raros. Se recomienda el tratamiento antibiótico a base de fluoroquinolonas.

Escherichia coli serotipo O157:H7 *E. coli* serotipo O157:H7 produce por lo menos dos toxinas (verotoxinas I y II, también llamadas toxinas parecidas a las Shiga por su semejanza con las toxinas producidas por *S. dysenteriae*) que causan una colitis hemorrágica. La enfermedad suele ser epidémica, y los brotes de infección por *E. coli* serotipo O157:H7 se asocian principalmente con carne de hamburguesas mal cocinada,⁶ aunque también con salami y leche no pasteurizada. La enfermedad tiene un periodo de incubación de varios días. La colitis típicamente es derecha y puede confundirse al inicio con colitis isquémica en los pacientes ancianos o enfermedad inflamatoria del intestino en los niños. Una complicación severa es el síndrome urémico hemolítico. El diagnóstico se hace por coprocultivo con medio específico (i.e., agar sorbitol de MacConkey).⁷ El papel del tratamiento antimicrobiano no es claro.

Clostridium difficile *C. difficile* es el patógeno gastrointestinal más común en el medio nosocomial. Causa enfermedad por la producción de una citotoxina (toxina B) y una enterotoxina (toxina A). Cuando se altera la flora normal del colon, como con el tratamiento antibiótico, *C. difficile* prolifera, causando un cuadro que varía de diarrea leve autolimitada a una colitis pseudomembranosa severa.⁸⁻¹⁰ El diagnóstico depende de la detección de la toxina B en las muestras de heces. Por lo general el tratamiento durante 10 días con metronidazol (250 mg por vía oral cuatro veces al día) o vancomicina (125 mg por vía oral cuatro veces al día) suele ser eficaz. Ocurre recaída o recurrencia del síndrome en hasta el 20 por ciento de los pacientes. La presencia de una recaída aumenta la probabilidad de recaídas posteriores. Los enfoques terapéuticos para la enfermedad recurrente incluyen la administración en pulsos o con reducción gradual de vancomicina. En un estudio controlado se demostró que un agente bioterapéutico, la levadura no patógena *Saccharomyces boulardii*, fue útil como adyuvante al tratamiento antibiótico en el síndrome recurrente por *C. difficile*, pero este agente aún no está disponible en el comercio en los Estados Unidos.¹¹ Los trabajos experimentales han demostrado que *S. boulardii* secreta una proteasa que inactiva al receptor para la toxina A.¹² Algunas personas con diarrea tienen *C. difficile* en las heces, pero no toxina B. Estos pacientes suelen responder al tratamiento para *C. difficile* y se considera que tienen diarrea con cultivo positivo para el organismo y toxina negativa.¹³ La quimioterapia contra el cáncer también predispone a la enfermedad por *C. difficile*, incluso sin tratamiento antibiótico previo.

Aeromonas Se ha descrito tanto diarrea como colitis crónica asociadas a infección por *Aeromonas*.^{14,15} Este patógeno originario del agua no es parte de la flora fecal normal.

Yersinia enterocolitica La infección por *Y. enterocolitica* produce un cuadro de diarrea autolimitado, así como colitis e ileítis crónica que pueden simular una enfermedad de Crohn o una apendicitis. El factor de riesgo suele ser la leche cruda. En ocasiones se asocia

poliartritis.

Parásitos

Solo algunos parásitos, sobre todo protozoarios, causan diarrea. Los parásitos comunes del intestino delgado en los Estados Unidos son *G. lamblia* y *Cryptosporidium*. En las regiones tropicales debe pensarse en *Isospora* y *Cyclospora*. El parásito del colon que causa diarrea con mayor frecuencia es *Entamoeba histolytica*.

Giardia lamblia *G. lamblia* es el parásito transmitido por agua que causa diarrea con más frecuencia.^{16,17} Sus quistes son resistentes a la destrucción por clorinación, por lo que ocurren epidemias en áreas con agua clorada pero no filtrada. También son resistentes a la destrucción por los ácidos gástricos. Se ha reportado transmisión de persona a persona en guarderías. Las personas con deficiencias de inmunoglobulinas pueden desarrollar síntomas crónicos, que suelen responder al tratamiento antiparasitario específico. Se sabe que la forma trofozoíto del parásito se fija a la superficie de la mucosa duodenal y yeyunal, pero no se ha determinado el mecanismo específico por el que causa diarrea. El diagnóstico se hace detectando los quistes en las heces (tres muestras durante seis días porque la excreción es intermitente). Pueden ser útiles las pruebas para detectar antígeno de *Giardia* en el excremento,¹⁸ éstas tienen una sensibilidad del 92 por ciento y una especificidad del 98 por ciento. En los casos difíciles puede requerirse aspiración o biopsia duodenal para detectar trofozoítos. El tratamiento empírico se usó en ocasiones como prueba diagnóstica, pero los resultados pueden ser dudosos y difíciles de interpretar.

Cryptosporidium *Cryptosporidium* se transmite por lo general por agua contaminada. Se han reportado epidemias recientes en los Estados Unidos en ciudades con problemas en los sistemas de aporte de agua. Los esporozoítos se fijan a los enterocitos entre las microvellosidades, y pueden encontrarse en el intestino delgado, en el colon e incluso en la mucosa biliar, en especial en personas inmunosuprimidas. Los síntomas de diarrea acuosa profusa duran algunas semanas en personas inmunocompetentes, desapareciendo en forma espontánea, pero puede desarrollarse infección crónica en inmunosuprimidos, en especial en enfermos con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). El diagnóstico se hace por examen del excremento con tinción ácido resistente. No existe tratamiento específico.

Entamoeba histolytica *E. histolytica* causa amebiasis, que puede variar en rango de severidad desde portador asintomático (en el que la eliminación espontánea del parásito es común) a disentería severa.^{19,20} La amebiasis puede causar también síntomas leves de dolor abdominal tipo cólico con diarrea que alterna con constipación, imitando un síndrome de colon irritable. El diagnóstico se hace por detección de huevos en las heces o en muestras de biopsia del colon. Las nuevas pruebas serológicas, en especial la prueba de inmunosorbencia ligada a enzimas con un anticuerpo monoclonal,²¹ son útiles para distinguir a *E. histolytica* de especies no patógenas, como *Entamoeba coli*, *E. hartmanni*, *Endolimax nana* e *Iodamoeba bütschlii*.

Otros parásitos Otros parásitos que pueden causar colitis incluyen a los helmintos *Trichuris trichiura*, *Strongyloides* y *Schistosoma* y el protozoario *Balantidium coli*. *T. trichura*, o tricocéfalo, ocurre en los Estados Unidos y los trópicos, infecta el colon y puede causar disentería y diarrea crónica. *Strongyloides*, que puede causar infección severa en personas inmunosuprimidas, también provoca síntomas crónicos de meteorismo, dolor epigástrico, diarrea, constipación, malabsorción y pérdida de sangre oculta en heces.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la diarrea aguda debe incluir remplazo de líquidos, en especial en niños y ancianos, que tienen más riesgo de sufrir depleción de volumen. Los casos de diarrea no complicada, sin fiebre, deshidratación o sangrado, suelen mejorar con rapidez sin necesidad de tratamiento adicional.

El desequilibrio electrolítico debe corregirse reponiendo el potasio y el bicarbonato perdido en las evacuaciones diarreicas. Debe

mantenerse la hidratación con líquidos orales que contengan sal y glucosa, lo que permite que se absorba agua por medio de la ATPasa de $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ mediada por glucosa.²² El suero para el cólera se usa en el tratamiento de epidemias en países en vías de desarrollo, aunque para el paciente promedio es suficiente con bebidas como el Gatorade o el agua mineral. Los pacientes deben evitar la leche y sus derivados porque la gastroenteritis viral puede producir intolerancia temporal a la lactosa que dura una semana o dos. La enzima lactasa se localiza en la punta de las vellosidades, y en la gastroenteritis viral la lactasa es la primera disacaridasa que se pierde, así como la última en reaparecer. Los medicamentos que reducen la motilidad intestinal son seguros en la mayoría de los casos y proporcionan alivio de los síntomas. En un estudio, pacientes con disentería causada por *Shigella* y *E. coli* enteroinvasora recibieron ciprofloxacina con loperamida o placebo. Los pacientes que recibieron ciprofloxacina y loperamida tuvieron una enfermedad un poco más corta y menos evacuaciones diarreicas.²³

El tratamiento empírico para la diarrea de posible origen infeccioso es motivo de cierta controversia difícil de resolver. Parece lógico tratar a los pacientes con enfermedad severa, manifestada por fiebre alta, dolor abdominal, evaluaciones frecuentes, con sangre o deshidratación, para incluir a los pacientes con probable shigelosis, enteritis severa o una apariencia tóxica. El tratamiento antibiótico empírico también está justificado en los ancianos, que son más susceptibles a enfermedades diarreicas graves, y en pacientes con enfermedades concomitantes graves o que pueden tener mal pronóstico, como los que sufren neoplasias o están inmunosuprimidos, incluyendo a los pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).²⁴

Cuando está justificado el tratamiento antibiótico empírico, debe iniciarse lo más pronto posible, en los primeros tres días de enfermedad para reducir la duración de la misma. Esto no siempre es posible porque los pacientes pueden ya estar bastante enfermos y acudir en una fase más tardía. Los antibióticos fluoroquinolonas constituyen un avance importante para el tratamiento empírico de la colitis supuestamente bacteriana porque son eficaces contra la mayoría de los patógenos enterales comunes (*E. coli* enteropatógena, *Shigella* y *V. cholerae*).²⁵ Las fluoroquinolonas se absorben bien en el tubo digestivo, incluso en pacientes con diarrea, y existen concentraciones altas de las mismas en el suero, excremento y bilis. Estos agentes acortan la duración de la fiebre y diarrea en alrededor de 24 horas en casos de diarrea bacteriana aguda, incluso en la diarrea aparentemente infecciosa con cultivos negativos.²⁴ Sin embargo, las fluoroquinolonas son costosas y su uso diseminado aumenta la posibilidad de que se desarrollen microorganismos resistentes. Su uso no está autorizado en niños porque causan cambios a nivel óseo y articular. De segunda elección para el tratamiento empírico está el trimetoprim-sulfametoxazol.

Muchas enfermedades específicas no requieren de tratamiento antibiótico, incluyendo la shigelosis, el cólera, la colitis pseudomembranosa, algunos casos de diarrea del viajero, enfermedades de transmisión sexual e infecciones parasitarias. Los patógenos que probablemente deben ser tratados incluyen a vibrios no cólera, infección crónica por *Yersinia*, *Campylobacter*, *Aeromonas* y *Plesiomonas*, y *E. coli* enteropatógena.^{26,27}

Diarrea crónica

La definición de diarrea crónica varía, pero arbitrariamente puede considerarse como aquella diarrea que dura tres semanas o más. Al iniciar su estudio es útil determinar si la diarrea crónica tiene sangre, grasa o es líquida [ver *tabla 2*].

Tabla 2 Evaluación de la diarrea crónica

Evaluación	Diarrea con sangre	Esteatorrea (malabsorción de grasas)	Diarrea líquida
Claves clínicas	Historia de enfermedad inflamatoria del intestino Inmunosupresión Antibióticos Radioterapia Quimioterapia	Retraso en el crecimiento (niños) Historia familiar (esprue) Alcoholismo Ingesta abundante de alimentos sin el aumento esperado de peso Ceguera nocturna	Antiácidos con magnesio Laxantes Antibióticos Cirugía gástrica Resección intestinal Síntomas de colon irritable Intolerancia a la lactosa
Examen físico	Eritema nodoso Pioderma gangrenoso	Signos de deficiencias de vita- minas liposolubles Equimosis fáciles (deficiencia de vitamina K) Osteomalacia, tétanos (deficiencia de vitamina K) Anemia, neuropatía periférica (deficiencia de vitamina B ₁₂)	Hipertiroidismo Masa tiroidea (cáncer medular del tiroides Cirugía gástrica Resección intestinal
Pruebas de laboratorio	Velocidad de sedimentación globular (enfermedad inflamatoria del intestino) Anemia (deficiencia de hierro)	Grasa fecal — Carotenos séricos Anemia, (deficiencia de folato, vitamina B ₁₂ y hierro) — Calcio	Citología hemática completa
Estudios para el diagnóstico diferencial	Sigmoidoscopia flexible o colonoscopia con biopsia Enema de bario	Insuficiencia pancreática Prueba con enzimas pancreáticas Esprue celiaco Biopsia del intestino delgado Dieta libre en gluten	Si se sospecha problema en colon, realizar sigmoidoscopia flexible o colonoscopia con biopsia Si se sospecha problema en el intestino delgado, realizar esofagogastroduodenoscopia con biopsia de intestino delgado Si el estudio de heces es negativo, medir la osmolaridad en heces

			Si la diarrea es secretora, hospitalizar al paciente, indicar ayuno, realizar estudios hormonales e investigar uso de laxantes.

DIARREA CRONICA CON SANGRE MACROSCOPICA U OCULTA

Historia clínica y examen físico

La historia clínica permite determinar el riesgo de infecciones, el antecedente de radioterapia, de quimioterapia o el uso reciente de antibióticos [ver *antes*, Diarrea aguda, Historia clínica y examen físico]. Debe pensarse en enfermedad inflamatoria del intestino si existen síntomas extraintestinales sugestivos, como artritis o iritis. El examen físico rara vez ayuda a hacer el diagnóstico, aunque los cambios cutáneos de eritema nodoso y pioderma gangrenoso sugieren la presencia de enfermedad inflamatoria del intestino. El encontrar sangre al examen rectal justifica un mayor estudio del paciente.

Pruebas diagnósticas

En la evaluación de laboratorio se deben investigar signos de enfermedad crónica, incluyendo una citología hemática completa con velocidad de sedimentación globular. Está indicado realizar coprocultivos y búsqueda de huevos y parásitos en el excremento, aunque la diarrea crónica rara vez es de origen infeccioso [ver *tabla 3*]. Las causas infecciosas pueden incluir *Y. enterocolitica*, *C. difficile*, *Aeromonas* y *E. histolytica*.

***Tabla 3* Causas de diarrea crónica**

Enfermedades infecciosas

- Bacterias
 - *Escherichia coli*(enteropatógena)
 - *Clostridium difficile* (recurrente)
 - *Yersinia enterocolitica*
 - *Aeromonas*
- Parásitos
 - *Giardia lamblia*
 - *Entamoeba histolytica*
 - *Cryptosporidium*
- Hongos
 - Proliferación de *Candida*
- Diarrea epidémica crónica
- Epidemias de Brainerd, Minnesota y Condado de Henderson, Illinois (no se identificó agente, se supuso que fueron infecciosas)

Medicamentos

- Laxantes
- Lactulosa
- Antiácidos
- Alcohol
- Café
- Metildopa
- Diuréticos
- Quimioterapia
- Quinidina
- Digital
- Colchicina
- Antibióticos
- Antiinflamatorios no esteroides
- Propranolol
- Prostaglandinas
- Aditivos del sorbitol

Enfermedades sistémicas

- Esclerodermia
- Seudobstrucción intestinal
- Amiloidosis
- Diabetes mellitus
- Enfermedad de Addison

Neoplasias endócrinas gastrointestinales

- Síndrome de Verner-Morrison
- Glucagonoma
- Síndrome de Zollinger-Ellison
- Mastocitosis sistémica
- Somatostatinaoma
- Síndrome carcinoide

Cáncer de colon

Sigmoidoscopia y colonoscopia

La visualización directa con biopsia de la mucosa del colon es muy útil para evaluar la diarrea crónica. La apariencia de la mucosa puede sugerir enfermedades específicas. Las infecciones se caracterizan por inflamación del colon en parches. La colitis ulcerativa provoca afección rectal uniforme con extensión proximal variable, y son típicas la friabilidad difusa de la mucosa, la granularidad y las ulceraciones. En la enfermedad de Crohn el recto suele estar respetado y puede observarse inflamación focal, con úlceras aftosas o lineales sobre una mucosa de apariencia normal. El recto también está respetado en la colitis isquémica.

El diagnóstico definitivo de una colitis requiere de la evaluación de la mucosa del colon por medio de un sigmoidoscopio o colonoscopio flexible con biopsia de la mucosa, o por medio de estudios radiográficos. El enema de bario puede detectar también la colitis u otros cambios, pero puede no ser específico. La radiografía y la endoscopia pueden ayudar a diagnosticar cáncer de colon y otras lesiones ocupativas, pero la biopsia solo puede hacerse por medio de la endoscopia. La biopsia de la mucosa es útil para diferenciar la colitis de la enfermedad inflamatoria del intestino.²⁸ En la colitis infecciosa la arquitectura de las criptas suele ser normal, y la inflamación de la lámina propia es aguda, con frecuencia más importante en el tercio superior de la mucosa. Los abscesos de las criptas, las células gigantes y los microgranulomas son inespecíficos y pueden ocurrir tanto en colitis infecciosa como en enfermedad inflamatoria del intestino. Por el contrario, la arquitectura de las criptas suele ser anormal en la enfermedad inflamatoria del intestino, siendo el dato más frecuente la distorsión de las mismas, que consiste en glándulas ramificadas y una superficie vellosa. Existe inflamación de la lámina propia, con mayor número de células inflamatorias tanto agudas como crónicas. La presencia de plasmacitosis basilar, agregados linfoides basales e hiperplasia linfoide basal también son útiles para el diagnóstico, ya que son comunes en la enfermedad inflamatoria del intestino (en especial en la colitis ulcerativa) pero raros en la colitis aguda autolimitada o en la colitis infecciosa.

Diagnóstico diferencial de la colitis

Enfermedad inflamatoria del intestino La colitis ulcerativa y la enfermedad de Crohn son formas de enfermedad inflamatoria idiopática del intestino²⁹. La colitis ulcerativa afecta al colon, con inicio por lo general en el recto y afección variable del colon proximal. La inflamación es mucosa y difusa. La presencia de diarrea con sangre es el síntoma más común. Por el contrario, la enfermedad de Crohn puede afectar cualquier parte del tubo digestivo desde la boca hasta el ano. Es característica la afección segmentaria de dos o más áreas, y el daño transmural puede ocasionar fístulas y abscesos. Los síntomas comunes de la enfermedad de Crohn incluyen diarrea sanguinolenta o líquida y, cuando el íleo está afectado, esteatorrea (i.e., malabsorción grasa).

Colitis isquémica Se presenta colitis isquémica cuando existe daño importante en el aporte sanguíneo en las ramas de la arteria mesentérica superior, la arteria mesentérica inferior o ambas.^{30,31} En la colitis isquémica leve, la enfermedad mucosa puede causar diarrea, que puede ser sanguinolenta. En la colitis severa puede presentarse daño transmural y perforación. Es típico que el recto esté respetado. La afección colónica suele ser segmentaria, y el área del ángulo esplénico es la que se afecta con más frecuencia. También puede presentarse isquemia por el uso de medicamentos, incluyendo cocaína, anticonceptivos orales y derivados de la ergotamina.

Causas poco frecuentes de colitis incluyen medicamentos (v.gr., oro, isotetrinoína, laxantes, alopurinol, antiinflamatorios no esteroideos y algunos agentes quimioterápicos), enfermedad injerto contra huésped después del trasplante de la médula ósea, proctitis alérgica y colitis eosinófila. La colitis después de la desviación del trayecto de las heces por una cirugía se llama colitis de derivación, y suele resolverse al restablecer la continuidad del colon.

ESTEATORREA (MALABSORCION DE GRASAS)

Si no existe sangre macroscópica u oculta en el excremento, debe analizarse una muestra del excremento de 24 horas para determinar el peso, demostrar la diarrea y determinar el contenido de grasa. Es importante demostrar que existe diarrea porque las evacuaciones frecuentes pueden confundirse con diarrea en algunos casos, en los que el peso de las mismas es normal. La determinación de grasa en heces orientará hacia investigar causas de malabsorción de grasa o de diarrea líquida [ver adelante, Diarrea líquida crónica].

Historia clínica y examen físico

Puede sospecharse malabsorción de grasas por la historia clínica cuando un paciente tiene un apetito voraz pero no aumenta de peso. Las evacuaciones típicamente son frecuentes, voluminosas y fétidas.

Pruebas diagnósticas

Suele ser necesario cuantificar las grasas en heces para determinar su contenido. Aunque muchos expertos recomiendan una recolección de 72 horas para determinar la grasa y el peso, esto con frecuencia no es necesario ni práctico en el paciente externo u hospitalizado. Es más práctico solicitar al paciente que colecte todo el excremento de 24 horas, de las 8 a.m. de un día a las 8 a.m. del siguiente, en un receptáculo pesado previamente y proporcionado por el laboratorio. Los pacientes deben mantener una dieta regular, tratando de consumir por lo menos 100 g de grasa al día. El excremento normal de 24 horas pesa menos de 200 g, aunque la dieta rica en fibra puede aumentar el peso hasta 300 g. La absorción normal de grasa es eficiente en un 95 por ciento, por lo que es normal encontrar 5 g o menos de grasa en el excremento. Mucho de esta grasa del excremento normal proviene de fosfolípidos endógenos, como los encontrados en la bilis. Pruebas adicionales pueden sugerir malabsorción, incluyendo disminución en la albúmina, calcio y carotenos séricos.

Etiología

Las dos causas más comunes de esteatorrea en los Estados Unidos son el esprue celíaco y la insuficiencia pancreática, que suelen ser resultado de una pancreatitis crónica. Cuando es probable que exista insuficiencia pancreática, como en los casos de alcoholismo crónico, suele ser razonable hacer una prueba terapéutica con enzimas pancreáticas antes de iniciar pruebas diagnósticas complicadas. La disminución en la diarrea sugiere insuficiencia pancreática. El cáncer pancreático es una causa poco común de esteatorrea.

El esprue celiaco es la enfermedad de la mucosa del intestino delgado más común en los Estados Unidos.³² La patogenia incluye una reacción inmunológica del intestino delgado a las proteínas del trigo, en especial la gliadina (i.e., gluten). La clave del diagnóstico es la biopsia del intestino delgado, que se hace generalmente por medio de una endoscopia alta. Es característico encontrar una mucosa 'plana', histológicamente las vellosidades están aplanadas, con criptas alargadas y una lámina propia expandida por células inflamatorias crónicas. El diagnóstico definitivo requiere confirmación de que la mucosa intestinal se normaliza con una dieta libre de gluten, ya que otras enfermedades pueden causar también mucosa 'plana'. Las pruebas de anticuerpos pueden ser positivas en hasta el 95 por ciento de los pacientes con esprue celiaco, existiendo anticuerpos antigliadina, antiendomiso y antirreticulina, que pueden usarse como adyuvantes a la biopsia y para estudiar a familiares con sospecha de enfermedad celiaca.³³ Otras enfermedades de la mucosa del intestino delgado son poco comunes, e incluyen a la enfermedad de Whipple y al esprue tropical.

DIARREA LIQUIDA CRONICA

Existen muchas causas de diarrea líquida crónica en ausencia de esteatorrea, incluyendo medicamentos, intolerancia a la lactosa, cirugía intestinal previa, enfermedad de Crohn y síndrome de colon irritable [ver *tabla 3*].

Trastornos que causan diarrea líquida crónica

Síndrome de colon irritable El síndrome de colon irritable puede ser la causa más común de diarrea en los Estados Unidos. El trastorno parece ser funcional, ya que no se ha detectado ninguna alteración orgánica en el tubo digestivo.³⁴ Los síntomas típicos incluyen diarrea que suele ser líquida, alternando con constipación, junto con meteorismo y molestia abdominal. Una evaluación razonable debe incluir la historia clínica, el examen físico, biometría hemática completa, velocidad de sedimentación globular y Hemoccult. En algunos casos puede estar indicada la evaluación del colon por medio de sigmoidoscopia flexible, colonoscopia, enema de bario y quizá biopsias de colon y recto.

Diarrea ficticia El abuso de laxantes causa la mayoría de los casos de diarrea ficticia. Las claves para la evaluación incluyen la detección de los laxantes en el excremento: la adición de hidróxido de sodio o potasio confiere al excremento un color rosa cuando existen laxantes con fenoltaleína. La melanosia coli, causada por el pigmento de los laxantes antraquinona en los macrófagos, tiene una apariencia característica en la sigmoidoscopia, con una mucosa con moteado negro, que indica uso previo de laxantes.

Colitis microscópica La colitis colágena, descrita por primera vez por Lindström en 1976,³⁵ es un síndrome de diarrea líquida crónica con una apariencia histológica característica en la biopsia de colon y recto (la presencia de una capa subepitelial engrosada de colágena y aumento leve en las células inflamatorias crónicas).³⁶ Los estudios radiográficos y endoscópicos suelen ser normales. Otro padecimiento, la colitis microscópica linfocítica, tiene una presentación clínica semejante, diarrea crónica con una evaluación normal, pero en la biopsia del colon se observan cambios inflamatorios leves.³⁷ Estos dos padecimientos se diagnostican solo por biopsia, lo que destaca la importancia de incluir a la biopsia de colon y recto en la evaluación de la diarrea líquida crónica inexplicable.^{38,39}

Malabsorción de sales biliares Cuando se altera la absorción de las sales biliares, como en la ileítis de la enfermedad de Crohn, las sales biliares no conjugadas en el colon pueden causar una diarrea denominada colerética al estimular la secreción. Algunas personas parecen tener un trastorno primario en la absorción de los ácidos biliares.⁴⁰ El tratamiento con resinas fijadoras de ácidos biliares, como la colestiramina, puede disminuir la diarrea.

Diabetes mellitus En la diabetes mellitus puede ocurrir diarrea por varios motivos.⁴¹ Si la diabetes es causada por insuficiencia pancreática, la diarrea puede ser resultado de una deficiencia enzimática. Además, el esprue celiaco se asocia con diabetes. La diarrea diabética es un término que se da a la diarrea idiopática en la diabetes que con frecuencia es nocturna y que se piensa es resultado de neuropatía del tubo digestivo, aunque esto nunca ha sido demostrado. Es común que exista neuropatía periférica asociada. La estasis intestinal en la diabetes puede causar proliferación bacteriana, lo que causa diarrea al producir alteraciones en la mucosa, y produce esteatorrea por desconjugación bacteriana de los ácidos biliares. Por lo general no se realiza cultivo del intestino delgado, y lo más factible es hacer una prueba terapéutica con antibióticos empíricos.

Diarrea crónica epidémica En 1984 y 1985 se reportaron brotes independientes de diarrea líquida crónica en Brainerd, Minnesota y San Antonio, Texas.⁴² No se detectaron organismos, pero la evaluación de la epidemia de Brainerd pareció implicar a la leche no pasteurizada. Ocurrió una epidemia semejante en 1987 en el condado rural de Henderson, Illinois, y se pensó que el vector fue el agua, aunque no se identificó ningún patógeno. En esta epidemia algunos pacientes tuvieron cambios focales leves en las muestras histológicas del colon. Estos estudios sugieren que la diarrea crónica en algunos pacientes puede tener una causa infecciosa.⁴³⁻⁴⁵

Proliferación de *Candida* Se ha encontrado que cierto grupo de pacientes ancianos con diarrea crónica tiene proliferación de *Candida* en las heces. La respuesta positiva al tratamiento con nistatina sugiere que *Candida* fue la causa de su diarrea crónica.⁴⁶

Diarrea sin explicación Recientemente Afzalpurkar y colaboradores describieron el curso de la diarrea crónica inexplicable.⁴⁷ En el 11 por ciento de los pacientes con diarrea crónica no se encontró una causa identificable, y en todos estos casos la diarrea fue secretora. Por lo general el problema se resolvió en todos los pacientes en un promedio de 15 meses (con rango de siete a 31 meses). Por lo tanto, puede serse relativamente optimista sobre los pacientes que son sometidos a una evaluación integral sin éxito.

Historia clínica y examen físico

El primer paso en la evaluación de los pacientes con diarrea líquida crónica consiste en una revisión cuidadosa de los medicamentos, incluyendo antiácidos y antibióticos. Los viajes, el consumo de alcohol, la cirugía (en especial la gástrica o la resección intestinal), y la posibilidad de intolerancia a la lactosa son también datos importantes. En la práctica general, el consumo excesivo de alcohol con frecuencia contribuye a los síntomas. Son datos menos comunes hipertiroidismo, enfermedad perianal que sugiere enfermedad de Crohn, cambios en la piel compatibles con esclerodermia y neuropatía periférica en la diabetes mellitus.

La historia dietética es especialmente importante para detectar causas de diarrea osmótica. La diarrea que desaparece durante el ayuno puede ser osmótica, lo que sugiere participación luminal o de los compuestos de la dieta. La causa más común de diarrea osmótica es la ingesta de carbohidratos no digeribles, que pueden ocasionar ausencia congénita o adquirida de disacaridasas en el intestino delgado, por lo general deficiencia de lactasa o sucrasa. La diarrea osmótica también puede ser secundaria a ingesta de carbohidratos para los que no existen disacaridasas (v.gr., lactulosa y sorbitol). Cuando los carbohidratos no digeridos llegan al colon, como ocurre en la deficiencia de disacaridasas, constituyen una fuente de energía para las bacterias del colon, que fermentan los carbohidratos para producir ácidos grasos de cadena corta y gases (v.gr., bióxido de carbono, metano e hidrógeno). En condiciones normales, los ácidos grasos de cadena corta (v.gr., acetato, butirato y propionato) aumentan la absorción de sodio y agua, pero cuando se producen en exceso en relación con la capacidad de absorción del colon, pueden causar diarrea osmótica. La deficiencia de disacaridasa más común es la de lactasa, que causa la intolerancia a la lactosa, presente en la mayoría de los grupos de población del mundo, excepto en los originarios del norte de Europa. La ausencia real de las enzimas lactasa y sucrasa en infantes y niños pequeños es muy rara. Lo más común es que las personas que desarrollan deficiencia de lactasa presenten síntomas en alguna ocasión entre los tres y 14 años de edad. Las personas con intolerancia a la lactosa suelen notar la asociación entre la ingestión de leche y otros productos lácteos con síntomas de meteorismo, flatulencia y evacuaciones de menor consistencia. Sin embargo, algunos individuos no notan la asociación sino hasta que su médico la sugiere. La intolerancia a la lactosa se detecta mejor administrando al paciente 50 g de lactosa para beber en 8 onzas de agua en lugar de desayuno. Los síntomas de gas, meteorismo o diarrea durante las siguientes horas indican intolerancia a la lactosa.

Los electrolitos en las heces pueden orientar sobre las causas de la diarrea osmótica. Es posible medir la osmolaridad del excremento, lo mismo que las concentraciones de sodio y potasio. La brecha osmótica (también conocida como brecha de solutos) puede determinarse por la siguiente ecuación:

$$\text{Brecha osmótica} = \text{Osmolaridad de las heces} - 2(\text{Na en heces} + \text{K en heces})$$

En condiciones normales, la brecha osmótica es de menos de 100. Si la brecha es mayor de 100, es probable que exista diarrea osmótica. Esto representa solutos que no se absorbieron o que no son absorbibles. La diarrea en estos casos cesa con el ayuno. La diarrea osmótica puede ser causada por laxantes, incluyendo los que contienen magnesio.⁴⁸ Por el contrario, la diarrea secretora se asocia con una brecha aniónica ausente o negativa, y continúa a pesar de que el paciente se someta a ayuno por 48 horas.

Otras causas de diarrea osmótica incluyen la ingestión de grandes cantidades de iones, como magnesio (Mg^{2+}), fosfato (PO_4^{-2}) o

sulfato (SO_4^{-2}). Estos iones se absorben mal en el intestino delgado, causando retención de agua por ósmosis. Los antiácidos que contienen magnesio y aluminio pueden provocar diarrea por este mecanismo. El azúcar no absorbible lactulosa se usa para tratar la encefalopatía hepática porque promueve la fermentación en el colon, lo que causa diarrea osmótica, aumentando la pérdida de nitrógeno en las heces. Además, los ácidos grasos de cadena corta disminuyen el pH del excremento, promoviendo la retención de amonio (NH_4) en la luz en lugar de amoníaco (NH_3), que difunde a través de la pared del colon de regreso al torrente sanguíneo. Otros carbohidratos que pueden causar diarrea osmótica incluyen los azúcares alcoholes artificiales como el manitol y el sorbitol (que se usan en la goma de mascar sin azúcar y en algunos elixires medicinales, incluyendo la teofilina), cuando se ingieren en grandes cantidades.⁴⁹ Los antibióticos que alteran la flora fecal pueden cambiar el metabolismo de los carbohidratos en el colon, lo que explica la mayoría de los casos de diarrea asociada a antibióticos que no son causados por *C. difficile*.

Endoscopia y biopsia

Si se sospecha enfermedad del intestino delgado, suele ser útil la endoscopia del tubo digestivo alto con biopsia del intestino delgado. Esta permite detectar enfermedades de la mucosa, como esprue celiaco, enfermedad de Whipple y algunos parásitos (v.gr., *Giardia*, *Cryptosporidium*). La radiografía del intestino delgado o la enteroclisia puede definir la enfermedad mucosa distal al ligamento de Treitz y es útil para detectar la enfermedad ileal terminal en la enfermedad de Crohn y el linfoma del intestino delgado.

Si los síntomas sugieren enfermedad del colon, la evaluación debe comenzar con sigmoidoscopia o colonoscopia flexible para detectar enfermedad de la mucosa. La biopsia es indispensable para ayudar a diferenciar la colitis de origen infeccioso de la enfermedad inflamatoria idiopática del intestino y para detectar otras causas de colitis. Incluso cuando la mucosa del colon parece normal, deben realizarse varias biopsias en busca de colitis colagenosa o microscópica (linfocítica) (ver antes) o de enfermedad inflamatoria del intestino oculta. Cuando se sospecha enfermedad de Crohn el endoscopista debe tratar también de intubar la válvula ileocecal durante la colonoscopia para permitir la visualización de la mucosa y obtener biopsias. El enema de bario tiene un papel limitado en la evaluación de la diarrea crónica, aunque puede detectar alteraciones estructurales y neoplasias.

Diagnóstico de neoplasias gastrointestinales endócrinas

Cuando persiste la diarrea acuosa, puede ser necesario hospitalizar al paciente para someterlo a un ayuno de 24 a 48 horas con líquidos IV y determinar si la diarrea es secretora. La verdadera diarrea secretora, que es poco común, puede ser causada por neoplasias endócrinas del tubo digestivo⁵⁰ [ver tabla 3]. La neoplasia endócrina más común del tubo digestivo es el síndrome carcinoide, que produce productos vasoactivos, incluyendo 5-hidroxitriptofano, serotonina, bradicinina e histamina. Los síntomas del síndrome carcinoide incluyen rubor vasomotor, hipotensión episódica y diarrea. El diagnóstico requiere de la demostración de aumento en los productos del tumor o sus metabolitos, como la mayor excreción urinaria de ácido 5-hidroxiindolacético.

El síndrome de Verner-Morrison, también conocido como WDHA por las siglas en inglés de diarrea líquida, hipocalcemia y aclorhidria) o el síndrome de cólera pancreática, es causado por producción tumoral de péptido intestinal vasoactivo u otras hormonas. Los pacientes típicamente tienen diarrea líquida voluminosa. El diagnóstico se hace por estudios de hormonas peptídicas, incluyendo péptido intestinal vasoactivo, prostaglandinas, gastrina, glucagon y calcitonina.

El síndrome de Zollinger-Ellison es causado por un gastrinoma, que es un tumor de células no beta secretor de gastrina.⁵¹ La secreción de ácido gástrico no controlada causa enfermedad ulcerosa péptica severa. La diarrea se debe a daño en la mucosa del intestino delgado y ocurre desnaturalización de las enzimas pancreáticas en alrededor de la mitad de los pacientes. El diagnóstico depende de la detección de concentraciones elevadas de gastrina en suero.

Otras causas no comunes de diarrea secretora incluyen carcinoma medular de tiroides y glucagonoma, un tumor del páncreas

secretor de glucagon que causa pérdida de peso, anemia, hiperglucemia y dermatitis eritematosa descamativa.

Diarrea en la infección por VIH

Ocurre diarrea en hasta el 80 por ciento de las personas con SIDA, y este es uno de los síntomas más comunes del síndrome. Puede ser especialmente severo en las fases tardías del SIDA, cuando el paciente está muy inmunosuprimido. Puede identificarse una causa infecciosa en el 60 a 80 por ciento de los casos. En otros pacientes se han postulado posibles alteraciones de la mucosa que pueden contribuir a la diarrea, pero la enfermedad específica de la mucosa no es común. Los trastornos de motilidad y la proliferación bacteriana pueden ser factores que causen diarrea cuando no puede identificarse ninguna otra causa.

ETIOLOGIA

Patógenos enterales comunes, como *Campylobacter*, *Salmonella* y *Shigella*, pueden causar infecciones crónicas que son difíciles de tratar. La enfermedad por *C. difficile* es relativamente común porque las personas infectadas por VIH con frecuencia reciben varios antibióticos a la vez; sin embargo, la infección por este germen en este grupo de pacientes suele responder al tratamiento habitual.⁵²

La infección parasitaria y por el complejo *Mycobacterium avium* del intestino delgado es más frecuente en pacientes con inmunosupresión avanzada (i.e., cifra de linfocitos T CD4⁺ menores a 200 /mm³). *Cryptosporidium*, *I. belli* y *Microsporidia* pueden detectarse en las muestras de excremento. Las biopsias del intestino delgado pueden detectar también estos parásitos, pero las nuevas técnicas para detectar ooquistes en las muestras de excremento han disminuido la necesidad de biopsia.⁵³⁻⁵⁵ No existe un tratamiento eficaz para *Cryptosporidium*, aunque cualquier tratamiento anti-VIH que aumente la cuenta de células T CD4⁺ a más de 200 /mm³ puede permitir que el paciente elimine el parásito. *I. belli*, un parásito tropical, es mucho menos común en los Estados Unidos. Las dos especies de microsporidios identificadas en las personas infectadas por VIH son *Enterocytozoon bienersi*⁵⁶ y *Septata intestinalis*. El complejo *M. avium* debe considerarse como posible causa de infecciones en el tubo digestivo alto.⁵⁷ Puede infectar la mucosa, causando aplanamiento de la mucosa del intestino delgado o estenosis ileal. El diagnóstico histológico depende de detectar los macrófagos típicos llenos con el complejo *M. avium* en la lámina propia, lo que en ocasiones semeja una enfermedad de Whipple. En la actualidad los estudios clínicos evalúan múltiples esquemas de tratamiento antibiótico para la infección por complejo *M. avium* en la infección por VIH.

El citomegalovirus (CMV) es el patógeno más común del tubo digestivo en la infección por VIH, en especial en pacientes con una cuenta de células T CD4⁺ de menos de 200/mm³. El colon es el afectado con más frecuencia, la patología puede variar desde discretas úlceras hasta colitis focal o difusa. El diagnóstico reside en la detección de inclusiones típicas de CMV e inflamación en la mucosa del colon. Técnicas especiales, como la hibridización in situ y la reacción en cadena de la polimerasa, pueden detectar el ADN de CMV en muestras de tejido, y mejorar la sensibilidad del estudio histológico.⁵⁸ La infección por CMV se trata con agentes antivirales como el ganciclovir y el foscarnet.⁵⁹

DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO

El enfoque inicial diagnóstico en el estudio de la diarrea de los enfermos con SIDA incluye coprocultivo para patógenos enterales, tres coproparasitoscópicos para huevos y parásitos y hemocultivos si el paciente está febril (en ocasiones *Salmonella* y *Shigella* son causa de bacteremia a pesar de cultivos de excremento negativo).⁶⁰ Está indicado el tratamiento empírico de los patógenos susceptibles de tratamiento. Los medicamentos que disminuyen la motilidad intestinal (v.gr., loperamida y difenoxilato con sulfato de atropina) pueden usarse con seguridad en la mayoría de los casos. Con frecuencia se emplea tratamiento empírico con metronidazol a pesar de que los cultivos sean negativos.

Si persiste la diarrea estará justificado realizar una sigmoidoscopia flexible con biopsia en busca de CMV en colon, aunque algunos

clínicos prefieren la colonoscopia total. Si no se descubre un patógeno susceptible de tratamiento, debe realizarse endoscopia del tubo digestivo alto con biopsia de intestino delgado para detectar parásitos o infección por *M. avium*. Cuando la diarrea es masiva o no remite, puede intentarse tratamiento con ocreótido, un análogo de somatostatina, que puede controlar la diarrea en el 30 a 50 por ciento de los casos, pero requiere de administración subcutánea continua.

Bibliografía

1. Kaunitz JD, Barrett KE, McRoberts JA: Electrolyte secretion and absorption: small intestine and colon. Textbook of Gastroenterology, 2nd ed. Yamada T, Ed. JB Lippincott Co, Philadelphia, 1995, p 326
2. Ramakrishna BS, Mathan VI: Colonic dysfunction in acute diarrhoea: the role of luminal short chain fatty acids. Gut 34:1215,1993
3. Debongnie JC, Phillips SF: Capacity of the human colon to absorb fluid. Gastroenterology 74:698,1978
4. Nazer H, Greer W, Donnelly K, et al: The need for three stool specimens in routine laboratory examinations for intestinal parasites. Br J Clin Pract 47:76, 1993
5. Halpem Z, Dan M, Giladi M, et al: Shigellosis in adults: epidemiologic, clinical, and laboratory features. Medicine (Baltimore) 68:210,1989
6. Griffin PM, Olmstead LC, Petras RE: *Escherichia coli* 0157: H7-associated colitis: a clinical and histological study of 11 cases. Gastroenterology 99:142,1990
7. Marshall WF, McLimans CA, Yu PKW, et al: Results of a 6-month survey of stool cultures for *Escherichia coli* 0157:H7. Mayo Clin Proc 65:787,1990
8. Fekety R, Shah AB: Diagnosis and treatment of *Clostridium difficile* colitis. JAMA 269:71, 1993
9. Kelly CP, Pothoulakis C, LaMont JT: *Clostridium difficile* colitis. N Engl J Med 330:256,1994
10. Caputo GM, Weitekamp MR, Bacon AE III, et al: *Clostridium difficile* infection: a common clinical problem for the general internist. J Gen Intern Med 9:528, 1994
11. McFarland LV, Surawicz CM, Greenberg RN, et al: A randomized placebo-controlled trial of *Saccharomyces boulardii* in combination with standard antibiotics for *Clostridium difficile* disease. JAMA 271:1913,1994

12. Pothoulakis C, Kelly CP, Joshi MA, et al: *Saccharomyces boulardii* inhibits *Clostridium difficile* toxin A binding and enterotoxicity in rat ileum. *Gastroenterology* 104:1108,1993
13. Lashner BA, Todorczuk J, Sahm DF, et al: *Clostridium difficile* culturepositive toxin-negative diarrhea. *Am J Gastroenterol*; 81:940, 1986
14. Holmberg SD, Schell WL, Fanning GR, et al: *Aeromonas* intestinal infections in the United States. *Ann Intern Med* 105:683,1986
15. Farraye FA, Peppercom MA, Ciano PS, et al: Segmental colitis associated with *Aeromonas hydrophila*. *Am J Gastroenterol* 84:436, 1989
16. Wolfe MS: Giardiasis. *Clin Microbiol Rev* 5:93,1992
17. Lewis DJM, Freedman AR: *Giardia lamblia* as an intestinal pathogen. *Dig Dis* 10:102,1992
18. Isaac-Renton JL: Laboratory diagnosis of giardiasis. *Clin Lab Med* 11:811,1991
19. Reed SL: Amebiasis: an update. *Clin Infect Dis* 14:385,1992
20. Bruckner DA: Amebiasis. *Clin Microbiol Rev* 5:356, 1992
21. Merino E, Glender W, del Muro R, et al: Evaluation of the ELISA test for detection of *Entamoeba histolytica* in feces. *J Clin Lab Anal* 4:39 , 1990
22. Avery ME, Snyder JD: Oral therapy for acute diarrhea: the underused simple solution. *N Engl J Med* 323:891,1990
23. Murphy GS, Bodhidatta L, Echeverria P, et al: Ciprofloxacin and loperamide in the treatment of bacillary dysentery. *Ann Intern Med* 118:582,1993
24. Wiström J, Jertbom M, Ekwall E, et al: Empiric treatment of acute diarrheal disease with norfloxacin: a randomized, placebo-controlled study. *Ann Intern Med* 117:202, 1992
25. DuPont HL: Use of quinolones in the treatment of gastrointestinal infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 10:325,1991
26. DuPont HL: Infectious diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther* 8:3,1994

27. Wolf OC, Giannella RA: Antibiotic therapy for bacterial enterocolitis: a comprehensive review Am J Gastroenterol 88: 1667, 1993
28. Surawicz CM, Haggitt RC, Husseman M, et al: Mucosal biopsy diagnosis of colitis: acute self-limited colitis and idiopathic inflammatory bowel disease. Gastroenterology 107:755,1994
29. Glickman RM: Inflammatory bowel disease: ulcerative colitis and Crohn's disease. Harrison's Principles of Internal Medicine, 13th ed. Wilson JD, Braunwald E, Isselbacher KJ, et al, Eds. McGraw-Hill, New York, 1993, p 1403
30. Reinus JF, Brandt LJ, Boley SJ: Ischemic diseases of the bowel. Gastroenterol Clin North Am 19:319,1990
31. Bower TC: Ischemic colitis. Surg Clin North Am 73:1037, 1993
32. Trier JS: Celiac sprue. N Engl J Med 325:1709,1991
33. Sategna-Guidetti C, Grosso S, Bruno M, et al: Comparison of serum anti-gliadin, anti-endomysium, and anti-jejunum antibodies in adult celiac sprue. J Clin Gastroenterol 20: 17, 1995
34. Lynn RB, Friedman LS: Irritable bowel syndrome. N Engl J Med 329:1940,1993
35. Lindström CG: 'Collagenous colitis' with watery diarrhoea: a new entity? Pathol Eur 11:87,1976
36. Carpenter HA, Tremaine WJ, Batts KP, et al: Sequential histologic evaluations in collagenous colitis: correlations with disease behavior and sampling strategy. Dig Dis Sci 37:1903, 1992
37. Bo-Linn GW, Vendrell DD, Lee E, et al: An evaluation of the significance of microscopic colitis in patients with chronic diarrhea. J Clin Invest 75:1559,1985
38. Sylwestrowicz T, Kelly JK, Hwang Ws, et al: Collagenous colitis and microscopic colitis: the watery diarrhea-colitis syndrome. Gastroenterology 84:763,1989
39. Giardiello FM, Lazenby AJ, Bayless TM, et al: Lymphocytic (microscopic) colitis: clinicopathologic study of 18 patients and comparison to collagenous colitis. Dig Dis Sci 34:1730,1989
40. Williams AJ, Merrick MV, Eastwood MA: Idiopathic bile acid malabsorption: a review of clinical presentation, diagnosis, and response to treatment. Gut 32:1004,1991

41. Valdovinos MA, Camilleri M, Zimmerman BR: Chronic diarrhea in diabetes mellitus: mechanisms and an approach to diagnosis and treatment. Mayo Clin Proc 68:691, 1993
42. Osterholm MT, MacDonald KL, White KE, et al: An outbreak of a newly recognized chronic diarrhea syndrome associated with raw milk consumption. JAMA 256:484, 1986
43. Janda RC, Conklin JL, Mitros FA, et al: Multifocal colitis associated with an epidemic of chronic diarrhea. Gastroenterology 100:458,1991
44. Parsonnet J, Trock SC, Bopp CA, et al: Chronic diarrhea associated with drinking untreated water. Ann Intern Med 110:985,1989
45. Read NW , Krejs GJ, Read MG, et al: Chronic diarrhea of unknown origin. Gastroenterology 78:264, 1980
46. Danna PL, Urban C, Bellin E, et al: Role of candida in the pathogenesis of antibiotic-associated diarrhoea in elderly inpatients. Lancet 337:511,1991
47. Afzalpurkar RG, Schiller LR, Uttle KH, et al: The self-limited nature of chronic idiopathic diarrhea. N Engl J Med 327:1849 , 1992
48. Phillips S, Donaldson L, Geisler K, et al: stool composition in factitial diarrhea: a 6-year experience with stool analysis. Ann Intern Med 138:97,1995
49. Jain NK, Rosenberg DB, Ulahannan JM, et al: Sorbitol intolerance in adults. Am J Gastroenterol 80:678, 1985
50. Rood RP , Donowitz M: Endocrine tumor-associated diarrheal syndromes. Diarrheal Diseases. Field M, Ed. Elsevier Scientific Publications, New York, 1991, p 397
51. Berg CL, Wolfe MM: Zollinger-Ellison syndrome. Med Clin North Am 75:903,1991
52. Tumbarello M, Tacconelli E, Leone F, et al: *Clostridium difficile*-associated diarrhoea in patients with human immunodeficiency virus infection: a case-control study. Eur J Gastroenterol Hepatol 7:259, 1995
53. Weber R, Bryan RT, Owen RL, et al: Improved light microscopical detection of microsporidia spores in stool and duodenal aspirates. N Engl J Med 326:161,1992
54. Van Gool T, Snijders F, Reiss P, et al: Diagnosis of intestinal and disseminated microsporidial infections in patients with HIV by a new rapid fluorescence technique. J Clin Pathol 46:694, 1993

55. DeGirolami PC, Ezratty CR, Desai G, et al: Diagnosis of intestinal microsporidiosis by examination of stool and duodenal aspirate with Weber's modified trichrome and Uvitex 2B stains. J Clin Microbiol 33:805,1995
56. Goodgame RW: Understanding intestinal spore-forming protozoa: Cryptosporidia, microsporidia, isospora, and cyclospora. Ann Intern Med 124:429,1996
57. Chin DP, Hopewell PC, Yajko DM, et al: *Mycobacterium avium* complex in the respiratory or gastrointestinal tract and the risk of *M. avium* complex bacteremia in patients with human immunodeficiency virus infection. J Infect Dis 169:289,1994
58. Goodgame RW, Genta RM, Estrada R, et al: Frequency of positive tests for cytomegalovirus in AIDS patients: endoscopic lesions compared with normal mucosa. Am J Gastroenterol 88:338, 1993
59. Dieterich DT, Kotler DP, Busch DF, et al: Ganciclovir treatment of cytomegalovirus colitis in AIDS: a randomized, double-blind, placebo controlled multicenter study. J Infect Dis 167:278, 1993
60. Johanson JF, Sonnenberg A: Efficient management of diarrhea in the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS): a medical decision analysis. Ann Intern Med 112:942, 1990

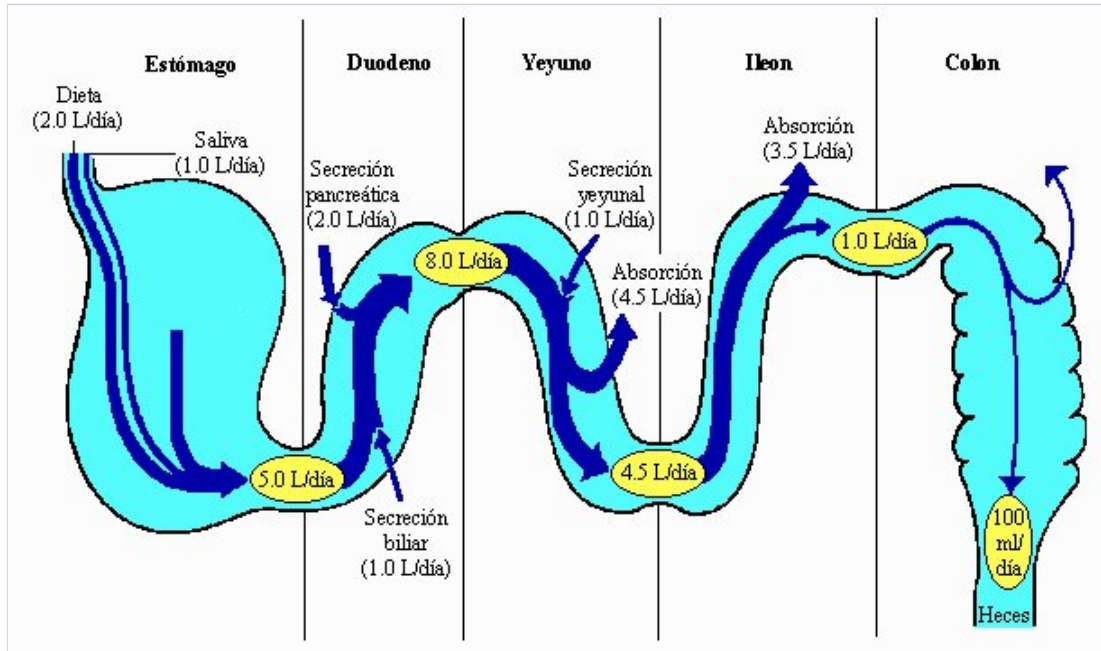


Figura 1 Paso del agua a través del intestino Alrededor de 9 L de agua entran al intestino cada día, de los cuales solo alrededor de 2 L provienen de la dieta. El resto es secretado por la boca, estómago, vías biliares, páncreas y yeyuno. Cerca de la mitad de estos 9 L se absorben por el yeyuno, y el íleon capta toda excepto 1 L del agua que resta. El colon absorbe casi 900 ml, de modo que se excretan normalmente en las heces alrededor de 100 a 200 ml al día.

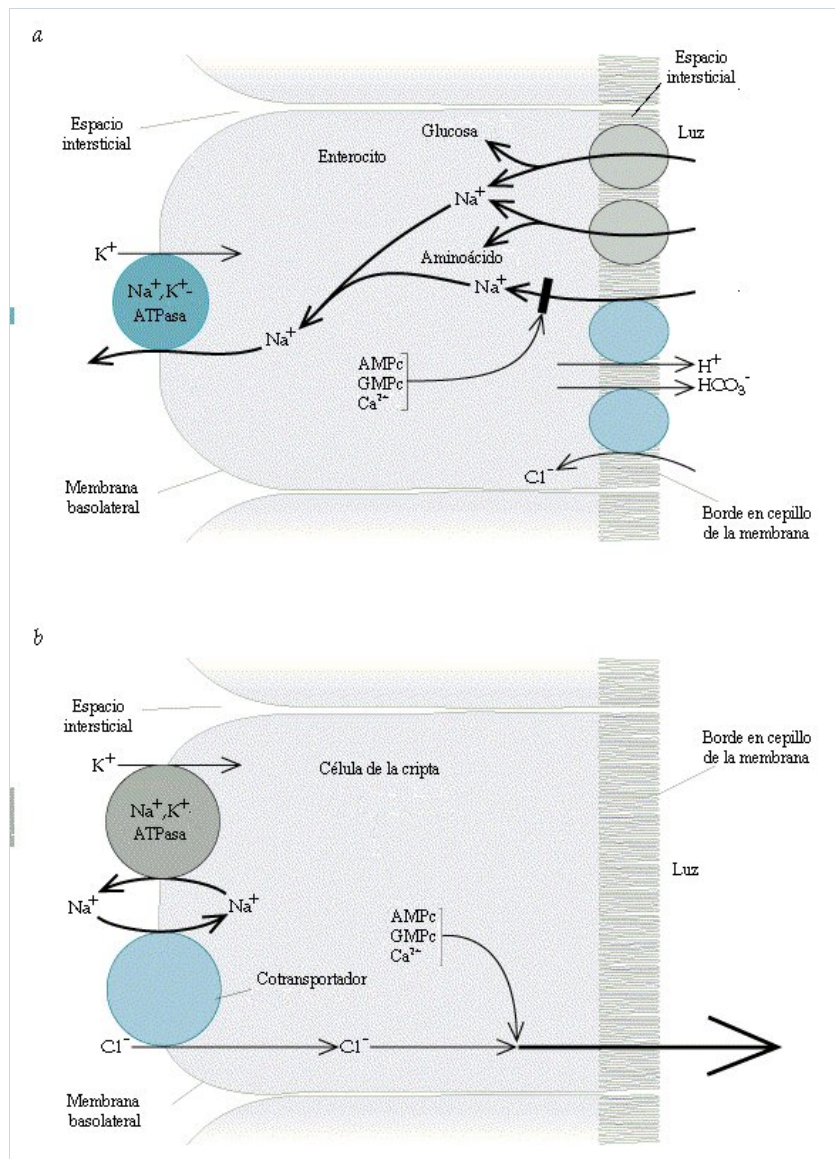


Figura 2 Mecanismo de transporte a través del borde en cepillo (a) En el enterocito vellosos, la absorción electrogénica de glucosa y aminoácidos a través del borde en cepillo va aunado a la entrada de Na^+ y ocurre a través de canales específicos en proteínas de la membrana (gris). La neutralidad eléctrica se mantiene por el movimiento de Cl^- desde la luz a través del espacio intercelular y hacia el compartimiento intersticial (no se muestra). El sodio y el cloro también se transportan a través del borde en cepillo por transportadores neutros (punteado) que intercambian Na^+ y Cl^- luminal por H^+ y HCO_3^- . Los nucleótidos cíclicos intracelulares (AMPc y GMPc) y el Ca^{2+} inhiben el componente Na^+ de este mecanismo de transporte neutro. El Na^+ intracelular es extraído en forma eficiente por la Na^+, K^+ -ATPasa localizada en la membrana basolateral). (b) Las células intestinales de la cripta en la base de la vellosidad toman en forma neutral cloruro de sodio a través del cotransportador basolateral. El Na^+ es bombeado de regreso hacia el espacio intersticial por la Na^+, K^+ -ATPasa y el Cl^- es secretado a través del borde en cepillo. El AMPc , GMPc y Ca^{2+} intracelulares aumentan la permeabilidad del borde en cepillo e incrementan mucho la secreción de Cl^- . La neutralidad eléctrica se mantiene por paso del Na^+ del espacio intersticial a través de los espacios intercelulares (no se muestra).

IV ENFERMEDADES INFLAMATORIAS DEL INTESTINO

DR. STEPHEN B. HANAUER

La colitis ulcerativa (CU) y la enfermedad de Crohn (EC) constituyen las dos principales enfermedades inflamatorias idiopáticas del intestino (EIII). Los clínicos reconocen en la actualidad que existe un espectro de EIII que abarca varios tipos y grados de inflamación intestinal que deben distinguirse de los procesos inflamatorios causados por infecciones, medicamentos, isquemia y radiación. La CU y la EC son los dos padecimientos idiopáticos más comunes y mejor conocidos, y su etiología sigue siendo incierta.¹

Epidemiología

La CU y la EC comparten características epidemiológicas.² Estas enfermedades son relativamente comunes en países desarrollados y muy poco frecuentes en países en vías de desarrollo y con malos estándares de sanidad. En Norteamérica y Europa la incidencia es de aproximadamente 5 por 100,000 habitantes para cada enfermedad, con una prevalencia combinada de alrededor de 100 por 100,000 personas. Las enfermedades pueden afectar personas de cualquier edad, pero son más comunes en la segunda y tercera décadas. Ocurren picos mucho más pequeños en incidencia en la sexta y séptima décadas. Se afectan por igual ambos sexos. El riesgo de la enfermedad es mayor en ciertos grupos étnicos, los judíos Ashkenazi tienen mayor riesgo de EIII que los africanos, afroamericanos y asiáticos. Sin embargo la incidencia en estos grupos de menor riesgo ha aumentado en las últimas décadas. Hasta ahora no se ha identificado ningún factor dietético, aunque los estudios de casos y controles sugieren asociación con la ingestión de mayores cantidades de azúcar no refinada y quizá de grasas no saturadas (esencialmente, con la dieta occidental).³

Etiología

No se ha identificado un agente etiológico único en la CU o la EC. Se han propuesto varios y nuevos agentes prácticamente en todas las décadas desde la identificación de los padecimientos. En los últimos años existe la hipótesis de asociación de la EC con una infección viral crónica parecida al sarampión, infección con *Listeria monocytogenes* e infección con micobacterias atípicas, sin suficiente confirmación.⁴

Existen dos datos clave en relación con la etiología. La primera es la asociación familiar de la EIII, lo que sugiere una predisposición genética.⁵ Una vez identificado un caso propósito, el riesgo de que ocurra la enfermedad en un segundo miembro de la familia es de alrededor del 20 por ciento (40 por ciento si el propósito es un niño). El riesgo individual de los familiares de primero, segundo y tercer grado de padecer la enfermedad va de 3 a 5 por ciento. Si ambos padres tienen EIII el riesgo de que ocurra la enfermedad en su descendencia es del 50 por ciento. Existe concordancia para el tipo de enfermedad (y el subtipo en el caso de la EC) dentro de las familias, aunque puede encontrarse CU o EC.⁶ El mayor riesgo del padecimiento ocurre entre gemelos idénticos, con una concordancia para la EC que alcanza el 60 por ciento (20 por ciento para la CU).⁵ La búsqueda para un loci genético en la EIII ha localizado loci de enfermedad en los cromosomas 1, 12 y 16. Se están investigando otros posibles loci.

La segunda clave etiológica es la curiosa relación del tabaquismo con la CU y la EC.^{3,7} Está bien establecido que el tabaquismo disminuye el riesgo de CU; sin embargo, este se asocia en forma intensa con EC. El tabaquismo también influye en la evolución de la EIII. Los exfumadores con CU tienen más riesgo de sufrir enfermedad refractaria y requerir cirugía en comparación con los pacientes que fuman y los que nunca han fumado. Por el contrario, los fumadores con EC tienen más riesgo de sufrir una enfermedad refractaria al tratamiento médico. La EC suele recurrir con rapidez después de la resección quirúrgica en los fumadores. No se ha establecido que la nicotina sea el principal factor en las asociaciones opuestas del tabaquismo con la CU y la EC. La nicotina (administrada como parche) parece tener un efecto de mejoría sobre la CU, aunque no tan potente como si se administra en forma de cigarrillos [ver adelante, Tratamiento].

Patogenia

El tamarino de dorso de algodón, un mono del Nuevo Mundo, desarrolla en cautiverio una colitis espontánea que tienen muchas características semejantes a las de la CU humana. Estas incluyen el desarrollo de anticuerpos antiepiteliales, una respuesta semejante a medicamentos antiinflamatorios y el desarrollo de displasia y adenocarcinoma. Otros modelos animales simulan la EC,

incluyendo las ratas transgénicas que expresan en forma exagerada HLA-B27 humano y moléculas de b2-microglobulina, y los ratones "knockout" con deleciones de la interleucina-1 (IL-2), IL-10, de las cadenas del receptor de la célula T y del factor de transformación de crecimiento b. La transferencia de células Th1 funcionales enriquecidas a ratones con inmunodeficiencia severa combinada induce colitis y deterioro funcional que puede prevenirse transfiriendo células T CD4⁺ no fraccionadas.¹ Los animales que han crecido en ambientes sin gérmenes no desarrollan inflamación intestinal.^{1,4} En conjunto con las observaciones de que muchos casos de EIII parecen estar desencadenados por infecciones agudas (v.gr., diarrea del viajero, gastroenteritis aguda o exposición a antibióticos), el concepto actual de etiopatogenia sugiere que las EIII pueden iniciar por factores ambientales en huéspedes genéticamente susceptibles.

Una vez que comienza la inflamación la principal diferencia entre los pacientes con EIII y las personas no afectadas es una menor capacidad para reducir la inflamación de la mucosa.¹ Las células inflamatorias crónicas son normales en la mucosa intestinal y constituyen el componente intestinal de la mucosa asociado al sistema linfoide. El número de elementos linfoides en la mucosa es proporcional a la exposición enteral a bacterias. Las personas que han crecido en países desarrollados tienen menos inflamación crónica que los de países en vías de desarrollo con malas condiciones de sanidad. Un ejemplo extremo es el esprue tropical, en el que existe extensa inflamación mucosa asociada con atrofia y ulceración de las vellosidades del intestino delgado.

En la EIII la mayoría de los elementos inmunes (incluyendo los macrófagos tisulares y las células T de la mucosa) responden en forma exagerada cuando son estimulados por un antígeno. Los macrófagos activados y las células T son indispensables para reclutar células inflamatorias no específicas, principalmente neutrófilos, los mediadores finales del daño tisular.⁸ Las respuestas de citocinas en la CU y la EC parecen ser distintas, lo que puede explicar algunas de las diferencias en los fenotipos de la enfermedad. Muchos estudios han demostrado aumento en los niveles de IL-1, IL-6 y factor de necrosis tumoral- α (FNT- α) en la mucosa de los pacientes con CU y EC. Sin embargo, se ha demostrado que el balance de citocinas puede diferir entre las enfermedades. La EC se manifiesta por un perfil de citocinas Th1 mayor (interferón gama, IL-2, IL-12 y FNT- α), mientras que en la CU, existe mayor equilibrio con un perfil TH2, con mayor proporción de células B, células plasmáticas y anticuerpos en la mucosa.¹ En la CU se ha identificado una mayor producción de anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA) y anticuerpos anti IgG que reaccionan con una proteína tropomiosina de 40 kd. Sin embargo, no se conocen sus consecuencias patogénicas.^{9,10} Los pacientes con EC tienen mayor posibilidad de desarrollar anticuerpos contra la levadura de cerveza común (*Sacharomyces cerevisiae*).⁹

Una vía final de destrucción tisular consiste en la activación de macrófagos y neutrófilos. La activación de la cascada del ácido araquidónico ocasiona niveles tisulares aumentados de productos de la ciclooxigenasa (prostaglandinas y tromboxanos), productos de la lipoxigenasa (principalmente leucotrieno B4) y factor activador de plaquetas (FAP). Estos compuestos y otros mediadores inespecíficos (v.gr., óxido nítrico, proteasas tisulares del neutrófilo y especies reactivas de oxígeno) contribuyen a la destrucción tisular y pueden ser blanco potencial del tratamiento antiinflamatorio específico e inespecífico.¹

Diagnóstico

Los datos diagnósticos clave que ayuda a distinguir la CU de la EC son el tabaquismo, las manifestaciones clínicas y los hallazgos endoscópicos [ver tabla 1].

Tabla 1 Características distintivas de la colitis ulcerativa y de la enfermedad de Crohn

Característica	Colitis ulcerativa	Enfermedad de Crohn
Historia		
Tabaquismo	No fumador o exfumador	Fumador
Examen físico		
Síntomas	Hemorragia rectal, cólicos	Diarrea, dolor abdominal, pérdida de peso, náusea, vómito
Signos	Datos perianales normales, no masa abdominal	Pliegues cutáneos perianales, fístulas, abscesos, masa abdominal, dedos en palillo de tambor
Pruebas de laboratorio		
Endoscopia	Afección rectal, inflamación superficial continua con mucosa granular y friable, íleon terminal normal o con ileítis por remanso	Respeto el recto, ulceración local con mucosa adyacente normal, úlceras aftosas, lineales o estelares, inflamación del íleon terminal con úlceras aftosas o lineales
Radiología	Ulceración superficial difusa y continua, colon sin haustras, ileítis por remanso	Ulceración transmural, asimétrica y focal, estenosis, masas inflamatorias, fístulas, afección del intestino delgado
Histología	Inflamación superficial, difusa y continua, deformidad en la arquitectura de las criptas	Inflamación focal, úlceras aftosas, agregados linfoides, inflamación transmural, granulomas (15-30 por ciento de los pacientes)
Serología	p-ANCA positivos (60-80% de los pacientes)	ASCA positivos (30 por ciento de los pacientes)

p-ANCA – anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos patrón perinuclear ASCA- anticuerpos anti-*Saccharomyces cerevisiae*

COLITIS ULCERATIVA

El diagnóstico de CU se realiza con base en los datos clínicos, endoscópicos e histológicos. Los pacientes que sufren sangrado rectal y diarrea deben ser estudiados en busca de CU. Los síntomas suelen ser crónicos y persistentes, pero pueden ser intermitentes o progresivos. La manera más fácil de excluir CU es el examen directo del colon rectosigmoideos con un sigmoidoscopio flexible o un rectoscopio. La radiografía (enema de bario) ha sido prácticamente remplazada por el estudio endoscópico. Debido a que la CU siempre afecta el recto, deben observarse cambios inflamatorios aún en un examen limitado. En la enfermedad recién diagnosticada deben realizarse hemocultivos para descartar infecciones que complican o simulan la CU, como *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter*, *Escherichia coli* hemorrágica y *Clostridium difficile*.

Manifestaciones clínicas

La CU se manifiesta por inflamación difusa y superficial de la mucosa del colon, que comienza en el recto y se extiende en dirección proximal para afectar todo el colon. El intestino delgado no se afecta, excepto cuando la colitis es muy extensa, caso en el que el íleo terminal puede mostrar una inflamación superficial semejante denominada ileítis por remanso. Debido a que la magnitud de la colitis suele ser constante desde el principio, la clasificación de la CU se define por la longitud del colon afectado: inflamación limitada al recto (proctitis ulcerativa), inflamación que se extiende hasta el ángulo esplénico (proctosigmoiditis o colitis izquierda) e inflamación que se extiende al colon transversal (colitis extensa o pancolitis).¹¹ En sí, la extensión de la inflamación no necesariamente determina la severidad, aunque sí influye en el pronóstico (i.e., riesgo de cáncer) y en las opciones terapéuticas potenciales.

Los síntomas y evolución de la CU se relacionan tanto con la extensión como con la severidad de la inflamación dentro del segmento afectado del colon. Los criterios más comúnmente empleados para definir la severidad de la enfermedad fueron creados para evaluar la mejoría en estudios clínicos.¹² Estos criterios siguen siendo útiles desde el punto de vista clínico para clasificar la severidad y se han modificado para incluir a la enfermedad fulminante [ver *tabla 2*]. Es importante reconocer que los pacientes con ciertas formas de CU pueden lograr una remisión clínica (definida por resolución de los síntomas inflamatorios y regeneración de la mucosa del colon) con el tratamiento o incluso en forma espontánea.¹³

Tabla 2 Clasificación de la colitis ulcerativa ¹³

Característica	Enfermedad leve	Enfermedad moderada	Enfermedad severa	Enfermedad fulminante
Historia Heces	< 4/día (por lo general al inicio del día), dolor abdominal y urgencia mínimos	4-8/día, dolor y urgencia abdominal	>8/día, evacuaciones nocturnas, urgencia severa con o sin incontinencia	10/día, evacuaciones nocturnas, urgencia severa, tenesmo, dolor abdominal severo
Sangre en las heces	Intermitente	Frecuente	Frecuente	Continua
Examen físico Datos abdominales	Abdomen no doloroso, ruidos intestinales normales	No doloroso o un poco sobre el sigmoides	Dolor abdominal, no rebote	Distensión abdominal, disminución de los ruidos intestinales, dolor con rebote
Temperatura	Normal	Normal	>37.5°C(99.5°F)	> 37.5 °C
Pulso	Normal	Normal	>90	>90
Otros datos físicos	Normal	Palidez	Debilidad, palidez, pérdida de peso	Postración, hipotensión
Pruebas de laboratorio Hemoglobina	Normal	Anemia leve	< 75 % del normal	Se requiere transfusión
Velocidad de sedimentación globular	< 30 mm/hr	< 30 mm/hr	< 30 mm/hr	< 30 mm/hr
Radiología	Patrón de gas normal	Ausencia de excremento en el segmento afectado	Pared colónica edematosa, huellas digitales	Colon dilatado, edema mucoso, aire intramural, aire libre en cavidad

El inicio de la CU típicamente es insidiosa más que súbita, aunque en ocasiones la enfermedad se presenta en forma aguda después

de una colitis infecciosa o diarrea del viajero.¹⁴ La rectorragia es el dato más constante. La hemorragia puede ser importante o presentarse con evacuaciones de moco y pus. La urgencia rectal asociada y el tenesmo se relacionan con menor elasticidad del recto. La diarrea, caracterizada por el paso de moco y pus sin excremento, se relaciona con la magnitud de la afección del colon. Los pacientes con proctitis suelen presentar estreñimiento y paso intermitente de sangre, moco o ambos. Son comunes los cólicos abdominales que preceden los movimientos intestinales, aunque el dolor abdominal espontáneo o a la palpación (relacionado con inflamación transmural) implica enfermedad progresiva y severa. En los casos de colitis severa y fulminante ocurre diaforesis nocturna, fiebre, náusea, vómito y pérdida de peso. Las manifestaciones extraintestinales consisten en inflamación ocular, trastornos en la piel, artritis y afección hepática [ver adelante, Complicaciones].

Colitis ulcerativa La proctitis ulcerativa es la variante más común y por lo general más leve de CU, limitándose la inflamación a los 15 a 20 cm distales del recto. La proctitis típicamente se manifiesta por hematoquesia, sensación de urgencia rectal y constipación causada por el tránsito lento de material fecal en el colon derecho. Las manifestaciones sistémicas no son comunes, pero pueden ocurrir síntomas cutáneos o articulares. La enfermedad suele permanecer confinada al recto, aunque en el 30 a 40 por ciento de los pacientes puede avanzar en sentido proximal.¹¹

Proctosigmoiditis (colitis del lado izquierdo) La colitis izquierda es un síndrome intermedio de CU que constituye una tercera parte de los casos. Se presenta con constipación o diarrea acompañado de tenesmo, urgencia y sangrado rectal. En la colitis izquierda es más común el dolor abdominal en el cuadrante inferior izquierdo en comparación con la proctitis, lo mismo que los síntomas extraintestinales. El límite proximal de la enfermedad suele permanecer fijo durante la evolución, pero puede avanzar en sentido proximal o retroceder.

Colitis extensa (pancolitis) La pancolitis se manifiesta por inflamación del colon transversal o derecho. Los pacientes con pancolitis tienen más probabilidad de presentar diarrea (causada por menor capacidad de absorción del colon) aunada a hemorragia rectal y urgencia. Los cólicos abdominales son difusos o localizados y los pacientes presentan con más frecuencia pérdida de peso, síntomas sistémicos o extraintestinales y anemia.

Megacolon tóxico (dilatación del colon) El megacolon tóxico es la manifestación más severa de la CU. Esta urgencia médica ocurre cuando la inflamación superficial de la mucosa se extiende a las capas submucosa y mucosa del colon. El megacolon tóxico ocurre con más frecuencia con la pancolitis, pero puede presentarse también con la colitis distal severa. La pared colónica se adelgaza hasta parecer una hoja de papel y pierde su motilidad porque el colon se dilata, con gran riesgo de perforación. El paciente suele tener síntomas de infección severa, incluyendo fiebre, postración, dolor cólico severo, distensión abdominal y dolor abdominal difuso con rebote. El megacolon tóxico no ocurre únicamente con la CU, y puede presentarse también en la colitis infecciosa y la EC.
15

Examen físico

En la mayoría de los casos la exploración física es normal. Puede existir dolor abdominal a la palpación profunda, en especial en el colon izquierdo, pero las alteraciones significativas ocurren sólo en pacientes con enfermedad moderada a severa. Sorprendentemente, a pesar de la presencia de diarrea frecuente no existen manifestaciones perianales. Cualquier dato significativo perianal (v.gr., hemorroides extensas, pliegues cutáneos, fisuras, abscesos o fístulas) sugieren EC más que CU.

Los pacientes pueden presentar inflamación ocular, eritema nodoso, pioderma gangrenoso o artritis de articulaciones grandes. Con poca frecuencia existe lumbalgia con disminución en el rango de movimiento o dolor a la palpación sacroiliaca. La hepatomegalia, la esplenomegalia o la evidencia de enfermedad hepática tampoco son comunes y se limitan a los pacientes con colangitis esclerosante primaria en fase terminal.

Estudios de imagen

Endoscopia La CU prácticamente siempre puede diagnosticarse con el examen endoscópico del recto y el colon sigmoidees. La enfermedad ocurre como una inflamación difusa y continua que comienza en el recto y se extiende en dirección proximal en una magnitud que varía entre los individuos. En la mayoría de los casos se aconseja definir el extremo superior de la afección para determinar el pronóstico y la terapéutica.¹⁶ El examen inicial debe realizarse sin preparación con enemas para evitar confusión entre la inflamación idiopática y la inflamación traumática causada por la administración del enema. En el caso de la colitis activa rara vez existe materia fecal en la luz afectada.

La mucosa del colon sana es suave y brillante, refleja la luz del endoscopio y muestra un patrón vascular ramificado. Con la inflamación la mucosa se vuelve eritematosa y granular, fraccionando el reflejo de la luz. El patrón vascular se oculta por el edema [ver figura 1]. La granularidad de la mucosa puede ser fina o burda. La granularidad burda representa ulceraciones microscópicas o

puntiformes y se asocia con friabilidad (hemorragia mucosa que puede ser espontánea o inducida al tacto con el endoscopio). Estos datos suelen asociarse con exudado en parches o difuso de moco y pus.

Figura 1a Colitis ulcerativa crónica	Figura 1b Colitis ulcerativa crónica
Figura 1c Colitis ulcerativa crónica	Figura 1d Colitis ulcerativa crónica

Las ulceraciones macroscópicas representan enfermedad más severa. Las lesiones suelen ser poco profundas, pero pueden progresar hasta denudación total de la mucosa con exposición de la musculatura circular subyacente. Estos cambios pueden ser continuos hasta un margen característico en donde la mucosa parece normal, o pueden extenderse en forma difusa hasta el ciego y, en ocasiones, hasta el íleon distal (ileítis de remanso). En el caso de la pancolitis, la válvula ileocecal está muy abierta (patulosa), permitiendo la fácil entrada del endoscopio hacia el íleon terminal. Algunos pacientes con CU distal (que afecta el recto o sigmoides) pueden tener también cambios inflamatorios limitados alrededor del apéndice (parche cecal rojo).

Los cambios de la mucosa se vuelven más focales al curarse la CU. La mucosa colónica se regenera de ulceración a granularidad, con restitución gradual del patrón vascular y menos vasos ramificados o irregulares. En las áreas con mayor inflamación el tejido de granulación puede protruir y ocurre reepitelización en forma de los llamados pseudopólipos. Estos cambios posinflamatorios pueden tener diversas formas y tamaños, pudiendo constituir proyecciones en forma de dedos o incluso puentes en los casos de ulceraciones más profundas y severas. Los pseudopólipos no tienen potencial neoplásico, pero pueden ser difíciles de distinguir de los pólipos adenomatosos. Cuando la afección es extensa, los pseudopólipos afectan la mucosa en tal magnitud que es imposible identificar los pólipos potencialmente neoplásicos.

Radiografía Los estudios radiográficos siguen siendo un adyuvante valioso a la endoscopia en situaciones clínicas específicas. Las radiografías abdominales simples son útiles en el caso de CU severa. Estos estudios delimitan el colon lleno de aire y pueden demostrar la presencia o ausencia de haustras o dilatación del colon (para investigar megacolon tóxico). El gas extraluminal bajo el diafragma (aire libre) y la evidencia de un patrón de íleo son datos adicionales de colitis severa.

Los estudios contrastados con bario, que en alguna ocasión constituyeron la modalidad diagnóstica principal, se emplean con menos frecuencia porque los exámenes endoscópicos tienen mayor sensibilidad y especificidad diagnóstica, a la que agregan la posibilidad de obtener muestras histológicas.¹⁶ Los enemas de contraste bario-aire demuestran la granularidad fina o burda de la mucosa causada por las ulceraciones microscópicas y el patrón difuso, continuo y simétrico de ulceración que afecta desde el recto hasta el límite proximal [ver figura 2]. Otros datos demostrados por los enemas de bario son pérdida de las haustras en los segmentos inflamados, acortamiento del colon y aumento en el espacio entre el sacro y el recto. Los estudios con enema de bario están contraindicados en los pacientes graves por la posibilidad de perforación potencial o inadvertida o la inducción del megacolon tóxico.

Figura 2
Radiología en la colitis ulcerativa

En ocasiones, en pacientes graves, es útil solicitar gamagramas con leucocitos marcados con indio o tecnecio para determinar la extensión de la colitis o excluir afección al intestino delgado. Estos estudios proporcionan una definición relativamente rápida de la extensión, severidad y continuidad de la inflamación intestinal. Los estudios no son invasivos y pueden ser sensibles y específicos para detectar inflamación intestinal. Sin embargo, en ausencia de afección al intestino delgado no distinguen entre CU y EC.

Histología

Las características histológicas de la CU incluyen infiltrado inflamatorio y disrupción de la arquitectura glandular. La arquitectura glandular permite distinguir entre la CU y las enfermedades inflamatorias crónicas del intestino por un lado y la colitis infecciosa autolimitada [ver figura 3]. En la CU la alineación vertical (en tubo de ensayo) de las glándulas se distorsiona por la separación de las mismas causada por expansión de la lámina propia por linfocitos, células plasmáticas, eosinófilos y neutrófilos. Las glándulas en sí adquieren forma irregular, con frecuencia ramificada. El infiltrado de neutrófilos se localiza en la base de las criptas glandulares y se extiende hacia las criptas, produciendo abscesos. En la enfermedad más severa se destruye la capa epitelial, dejando ulceraciones sobre la lámina propia. Los cambios inflamatorios suelen ser superficiales, limitados por la muscularis de la mucosa. A pesar de los cambios superficiales severos, es rara la inflamación profunda, excepto en el caso de colitis fulminante. En la colitis fulminante las capas musculares se separan por ulceraciones inflamatorias que se expanden y adelgazan la pared intestinal hasta que queda como una hoja de papel, protegida solo por la serosa.

Figura 3a Cambios patológicos en la colitis ulcerativa	Figura 3b Cambios patológicos en la colitis ulcerativa	Figura 3c Cambios patológicos en la colitis ulcerativa

Al cicatrizar la mucosa las glándulas se acortan y adquieren forma irregular, con una lámina propia muy adelgazada. Los pólipos inflamatorios están compuestos de tejido vascular de granulación, con un epitelio colónico muy delgado. En la colitis inactiva existe distorsión de la arquitectura pero sin inflamación aguda (infiltrado de neutrófilos). Tanto la inflamación aguda como la regeneración del epitelio del colon producen atipia celular que debe distinguirse de la displasia epitelial (transformación neoplásica). En la mucosa que se regenera el epitelio glandular puede adquirir forma irregular e hiperchromasia, con depleción del moco apical típico. La estratificación de los núcleos y la pérdida de polaridad son manifestaciones de displasia.

ENFERMEDAD DE CROHN

La enfermedad de Crohn se diagnostica con base en criterios clínicos, endoscópicos, radiográficos e histológicos. En forma semejante a la CU, no existe un dato patognomónico. Las manifestaciones clínicas y los datos e historia, examen físico y laboratorio determinan el abordaje diagnóstico [ver tabla 1].

Manifestaciones clínicas

La EC constituye un proceso inflamatorio del tubo digestivo que se manifiesta por inflamación focal, asimétrica y transmural y que en ocasiones se acompaña de formación de granulomas. Contrario a la afección difusa, superficial (i.e., mucosa) y continua de la CU, la inflamación de la EC es más en parches y puede afectar cualquier segmento del tubo digestivo desde la boca hasta el ano. Además, la inflamación transmural de la EC causa complicaciones intestinales como estenosis y fístulas.¹⁷ Aunque un dato característico de la EC es el hallazgo histológico de granulomas no caseosos, esto no es tan común como antes se pensaba (identificándose en solo el 30 por ciento de los pacientes) y no necesariamente hace el diagnóstico.

Debido a la capacidad de la EC para afectar cualquier segmento del tubo digestivo, su presentación es más heterogénea que la de la CU y se describe por la localización, magnitud, severidad y patrón de inflamación. La localización y patrón de inflamación tienden a permanecer constantes en cada individuo.¹⁸ El espectro de patrón inflamatorio en la EC varía desde una inflamación superficial

semejante a la encontrada en la CU hasta la formación de estenosis fibrosas y el desarrollo de afección penetrante (i.e., fístulas) que se acompañan de masas inflamatorias mesentéricas o abscesos perienterales.¹⁹

Contrario a la CU, la EC no suele ser curable por cirugía [ver adelante, Tratamiento]. La resección intestinal y la anastomosis van seguidos siempre por recurrencia de la enfermedad en el sitio de anastomosis y el intestino proximal. Los segmentos del tubo digestivo más afectados por la EC son el íleon terminal y el ciego.

El patrón de EC puede ser muy variado [ver figura 4]. La presentación depende del sitio, extensión y severidad de la EC y de cualquier complicación intestinal o extraintestinal. El inicio suele ser crónico, aunque en ocasiones es agudo, con dolor abdominal severo, obstrucción intestinal o hemorragia. Debido a que la EC es transmural, suele presentarse con dolor abdominal causado por estimulación de los receptores de dolor localizados en la serosa y el peritoneo. El dolor abdominal cólico y posprandial es común y se asocia con diarrea, hemorragia rectal, evacuaciones nocturnas, fiebre, diaforesis nocturna y pérdida de peso. Ocurren náusea y vómito cuando existen estenosis intestinales que producen obstrucción intestinal parcial o completa. La afección transmural con frecuencia se manifiesta en la región perianal como pliegues cutáneos, abscesos perirrectales o fístulas, pero también como una masa inflamatoria en el cuadrante inferior derecho. En los niños y adolescentes la presentación suele ser insidiosa, con pérdida de peso, detención del crecimiento o del desarrollo de los caracteres sexuales secundarios, artritis o fiebre de origen no determinado. Las lesiones de la piel, principalmente eritema nodoso, pueden preceder a los síntomas intestinales. Por último, pueden ocurrir megacolon tóxico y colitis infecciosa, como en la CU.¹⁵

Figura 4
Afección clínica en la enfermedad de Crohn

En los estudios clínicos el instrumento más común para comparar la actividad de la enfermedad ha sido el Índice de Actividad para Enfermedad de Crohn (IAEC).¹² Este deriva de medidas de síntomas individuales (v.gr., dolor abdominal, episodios de diarrea, bienestar general), datos clínicos (v.gr., peso corporal, masa abdominal, síntomas extraintestinales) y uso de agentes antidiarreicos. Cada factor se valora para alcanzar una calificación global entre 0 y 500 (en donde las calificaciones más altas indican mayor actividad). Sin embargo, debido a su complejidad y a la falta de discriminación entre los síntomas y la inflamación, el IAEC no se usa mucho en la práctica clínica. Los pacientes requieren de evaluaciones individualizadas de la severidad de su enfermedad según los síntomas de inflamación, obstrucción, fistulización, abscesos, complicaciones sistémicas y efecto sobre la calidad de vida.^{17,20}

Ileítis y enfermedad ileocecal por Crohn El cuadro clínico más común en la enfermedad de Crohn consiste en dolor abdominal en el cuadrante inferior derecho, diarrea con o sin rectorragia, pérdida de peso, fiebre, calosfrío y diaforesis nocturna. El cuadro agudo puede simular apendicitis.

Enfermedad de Crohn del esófago, estómago y duodeno Con poca frecuencia las principales manifestaciones de la EC pueden simular reflujo gastroesofágico o enfermedad ulcerosa péptica. La pirosis, la disfagia, la náusea, la dispepsia, el dolor epigástrico, la saciedad temprana o el vómito posprandial típicamente acompañan otros síntomas de inflamación sistémica como fiebre, diaforesis nocturna o rectorragia.

Yeyunoileítis Otra forma relativamente poco común de presentación de la EC incluye diarrea, dolor abdominal tipo cólico y pérdida de peso. Los pacientes describen borborismos relacionados con estenosis segmentarias que comprometen el paso del contenido intestinal. La diarrea es multifactorial y puede ser secundaria a malabsorción como consecuencia de enteritis o proliferación bacteriana en el intestino delgado proximal a la estenosis.

Colitis por Crohn La colitis por Crohn puede ser difícil de distinguir de la CU [ver tabla 1]. Alrededor del 15 por ciento de los casos de EC se limitan al colon. Los síntomas de diarrea, rectorragia y urgencia se superponen con los síntomas de CU. Sin embargo, la EC del colon se asocia más que la CU con manifestaciones perianales (pliegues cutáneos, abscesos perirrectales o fístulas) y el recto suele estar respetado (mientras que la CU siempre afecta el recto). En alrededor del 10 a 20 por ciento de los pacientes que presentan colitis la clasificación puede ser indeterminada si existe inflamación difusa o severa o inflamación focal dudosa.

Enfermedad de Crohn perianal La forma perianal de EC casi siempre acompaña a la afección del colon y comienza dentro de las criptas anales. Pequeñas fístulas que se originan en la unión anorrectal progresan a través o alrededor del esfínter anal y se presentan como abscesos perirrectales o fístulas [ver figura 5]. Con frecuencia el tejido perianal se hipertrofia y produce pliegues cutáneos que se diagnostican en forma equívoca como hemorroides. En ocasiones las manifestaciones perianales son las principales y en situaciones extremas el esfínter anal y el periné pueden deformarse en forma importante.

Figura 5
Cambios perianales en la enfermedad de Crohn

Examen físico

El examen abdominal en la EC puede caracterizarse por distensión abdominal y ruidos intestinales anormales en presencia de obstrucción intestinal. Son comunes el dolor en el área afectada y la presencia de una masa inflamatoria. Es importante examinar la región perianal y el recto en busca de abscesos, fístulas, pliegues cutáneos o una estenosis anal [ver tabla 1].

Los pacientes con EC tienen un padecimiento crónico y pueden presentar palidez y pérdida de peso. El examen ocular puede demostrar epiescleritis o uveítis. Son comunes las úlceras aftosas en la boca. En los casos extremos puede haber evidencia de alteraciones nutricionales (v.gr., queilosis, lengua atrófica). Al examen del sistema musculoesquelético destaca inflamación o eritema de las articulaciones grandes (v.gr., rodillas, tobillos, muñecas) o dedos en palillo de tambor. El examen de la piel puede revelar eritema nodoso o, con menos frecuencia, pioderma gangrenoso.

Estudios de imagen

Endoscopia La colonoscopia se ha convertido en el principal medio para diagnosticar EC. Las características endoscópicas incluyen cambios inflamatorios focales en el colon proximal y el íleon terminal, sin afección del recto. Son datos típicos las úlceras aftosas, lineales o irregulares con mucosa circundante normal [ver figura 6]. Las estenosis inflamatorias pueden impedir el examen endoscópico de los segmentos proximales del intestino. Pueden observarse pseudopólipos inflamatorios, como en la CU. Los cambios polipoides o de masas inflamatorias son difíciles de distinguir de las masas neoplásicas y requieren de biopsia y estudio histológico. Pueden existir datos endoscópicos similares en el esófago, estómago o duodeno. Un aspecto importante del examen endoscópico es la capacidad de obtener muestras para la interpretación patológica.

<table border="1"><tr><td>Figura 6a</td></tr><tr><td>Endoscopia en la enfermedad de Crohn</td></tr></table>	Figura 6a	Endoscopia en la enfermedad de Crohn	<table border="1"><tr><td>Figura 6b</td></tr><tr><td>Endoscopia en la enfermedad de Crohn</td></tr></table>	Figura 6b	Endoscopia en la enfermedad de Crohn
Figura 6a					
Endoscopia en la enfermedad de Crohn					
Figura 6b					
Endoscopia en la enfermedad de Crohn					
<table border="1"><tr><td>Figura 6c</td></tr><tr><td>Endoscopia en la enfermedad de Crohn</td></tr></table>	Figura 6c	Endoscopia en la enfermedad de Crohn	<table border="1"><tr><td>Figura 6d</td></tr><tr><td>Endoscopia en la enfermedad de Crohn</td></tr></table>	Figura 6d	Endoscopia en la enfermedad de Crohn
Figura 6c					
Endoscopia en la enfermedad de Crohn					
Figura 6d					
Endoscopia en la enfermedad de Crohn					

Radiología Los estudios contrastados con bario son los más empleados para evaluar y confirmar la presencia de EC del intestino delgado y son útiles también para estudiar el tubo digestivo superior y el colon. En la enfermedad colónica los estudios con bario

definen si existen complicaciones intestinales, como formación de estenosis o fístulas, que no se evalúan en forma adecuada con la endoscopia [ver figura 7]. Las características de la EC que se observan en el estudio con bario incluyen edema de la mucosa, ulceraciones aftosas y lineales, angostamiento asimétrico y estenosis, y separación de las asas adyacentes del intestino por engrosamiento mesentérico. Las alteraciones en la EC son focales y asimétricas, y las ulceraciones se localizan principalmente en el borde antimesentérico. Ocurre empedramiento típico de la mucosa cuando las ulceraciones lineales delimitan islas de mucosa residual normal. Es común encontrar formación de pseudodivertículos o asas de intestino dilatadas proximales a las estenosis. Puede haber evidencia de comunicaciones fistulosas que conectan cualquier segmento afectado del intestino a otra asa, al mesenterio o a la vejiga, o que comunican el recto con la vagina o el periné.

Figura 7
Radiología en la enfermedad de Crohn

Los gamagramas de leucocitos marcados con indio o tecnecio pueden ayudar a definir la localización de la inflamación intestinal cuando no es posible realizar estudios con bario o estos no son concluyentes.

Otros estudios de imagen El examen de ultrasonido y la tomografía computada ayudan a evaluar la presencia de un absceso dentro de una masa inflamatoria o cuando existe fiebre, leucocitosis o dolor abdominal. El ultrasonido o la TC también están justificados para estudiar la posibilidad de hidronefrosis en el caso de una masa inflamatoria del cuadrante inferior derecho que pueda obstruir el uréter derecho. El ultrasonido transrectal, la TC y la IRM pueden ser adecuados para evaluar la afección perianal y del esfínter en los pacientes con dolor perianal o perirrectal.

Histología

Los datos patológicos en la EC reflejan el patrón de afección intestinal focal y asimétrico. La lesión histológica principal consiste en una úlcera aftosa [ver figura 8]. Estas lesiones comienzan como erosiones sobre agregados linfoides. Al extenderse la pequeña ulceración en forma lineal o transmural, los cambios histológicos incluyen un infiltrado de células inflamatorias mixto, agudo y crónico, en la mucosa, que consiste en linfocitos, células plasmáticas y neutrófilos. Los abscesos de las criptas son frecuentes y los infiltrados inflamatorios suelen ser adyacentes al epitelio normal. Los granulomas no caseosos son virtualmente diagnósticos con el cuadro clínico apropiado y pueden identificarse en las biopsias de mucosa o en el tejido resecado, aunque no son indispensables para confirmar el diagnóstico de EC cuando se cuenta con una colonoscopia. Los granulomas pueden identificarse en muestra de mucosa de apariencia macroscópica normal.

<table border="1"><tr><td>Figura 8a</td></tr><tr><td>Cambios patológicos en la enfermedad de Crohn</td></tr></table>	Figura 8a	Cambios patológicos en la enfermedad de Crohn	<table border="1"><tr><td>Figura 8b</td></tr><tr><td>Cambios patológicos en la enfermedad de Crohn</td></tr></table>	Figura 8b	Cambios patológicos en la enfermedad de Crohn
Figura 8a					
Cambios patológicos en la enfermedad de Crohn					
Figura 8b					
Cambios patológicos en la enfermedad de Crohn					

Las muestras macroscópicas de intestino resecado demuestran cambios inflamatorios transmurales que se extienden de la mucosa hacia la serosa (que está hiperémica y con grasa mesentérica adherida). En ocasiones puede haber afección paradójica de las capas profundas de la pared intestinal, con agregados linfoides sobre un epitelio de apariencia normal. La fibrosis submucosa, las ulceraciones profundas y las fístulas comunican las asas intestinales entre sí o con el mesenterio adyacente.

Serología

La anemia es común en la EC. Puede ser multifactorial, causada por deficiencias de hierro, vitamina B12 o ácido fólico, o como complicación de una enfermedad crónica. El nivel de ferritina en suero refleja las reservas de hierro en la EIII. Es común la leucocitosis, dependiendo de la severidad de la inflamación y de la presencia de complicaciones supurativas. La trombocitosis también es frecuente y se relaciona con inflamación o deficiencia de hierro. El aumento en la velocidad de sedimentación globular y de la proteína C reactiva refleja una reacción de fase aguda inespecífica. Las alteraciones de los electrolitos dependen de la severidad de la diarrea y de la deshidratación. La concentración de albúmina en suero suele estar disminuida por desnutrición y pérdidas enterales de proteínas. Con la pérdida severa de peso y la malabsorción puede existir prolongación de los tiempos de coagulación por deficiencia de vitamina K. El examen de orina con frecuencia muestra cristales de oxalato de calcio.

En los pacientes con diarrea los exámenes cuantitativos de las heces pueden evaluar leucocitos fecales (que confirman diarrea inflamatoria), el volumen de las heces y la grasa en las mismas. La presencia de anticuerpos anti-*Sacharomyces cerevisiae* (ASCA) en el suero es muy específica para la EC,⁹ aunque la sensibilidad del estudio es de solo el 30 por ciento [ver tabla 1].

Diagnóstico diferencial

Debe pensarse en EIII en cualquier paciente con rectorragia o diarrea. La identificación de leucocitos fecales es la forma más simple de distinguir un proceso intestinal inflamatorio. Otras causas de sangrado rectal incluyen hemorroides, divertículos, neoplasias y colitis isquémica. La diarrea tiene un amplio diagnóstico diferencial. La principal enfermedad diarreica crónica a distinguir de la CU o al EC es el síndrome de colon irritable. El síndrome de colon irritable nunca se asocia con rectorragia y los síntomas nocturnos son poco comunes. La presencia de sangre oculta en heces o leucocitos fecales excluye este diagnóstico.

Si existe sangrado macroscópico u oculto está justificado realizar una evaluación endoscópica. Debe pensarse en cáncer de colon en los pacientes mayores de 50 años, mientras que los pacientes más jóvenes sufren más hemorroides o fisuras anales. Los antiinflamatorios no esteroides (AINE) con frecuencia inducen colitis y pueden contribuir a la colitis isquémica en personas mayores. En los ancianos la colitis isquémica se presenta en forma aguda con eventos precipitantes como la deshidratación y la insuficiencia cardíaca. El examen endoscópico demuestra hemorragia focal o ulceración mucosa en los segmentos del colon sigmoideos o en el ángulo esplénico. La hemorragia diverticular suele ser profusa y no dolorosa; sin embargo, algunos pacientes, en especial los ancianos que reciben AINE, pueden tener hemorragia rectal menos importante originada de un segmento de colon sigmoideos inflamado asociado con diverticulosis.

La diarrea inflamatoria puede ser infecciosa o no infecciosa. La colitis infecciosa puede ser secundaria a bacterias invasoras como *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter* y *E. coli* hemorrágica. La mayoría de estas infecciones son agudas y autolimitadas, y deben tenerse en cuenta sólo en pacientes que se estudian por primera vez y que acuden con diarrea sanguinolenta y fiebre. La CU y la EC suelen iniciar en forma insidiosa en un periodo de semanas. La colitis por *Clostridium difficile* puede simular CU y ser más crónica que otras infecciones, durando semanas.²¹ En los huéspedes inmunocompetentes las infecciones virales o parasitarias rara vez simulan una CU. Una excepción es la amibiasis, que puede asociarse con síntomas agudos o subagudos y que suele diagnosticarse con un examen en fresco de las heces en busca de ambas móviles y por las ulceraciones focales típicas (en botón) en el colon.

Se sabe que las infecciones intercurrentes y la diarrea del viajero pueden iniciar recaídas de EIII.^{3,14} Al iniciar o en los casos de exacerbación debe investigarse una infección enteral agregada.²¹

Tratamiento

El tratamiento de la CU o la EC se basa en la localización, extensión y severidad de la enfermedad, así como la respuesta previa al tratamiento.¹³⁻¹⁷ La evaluación comienza con una revisión integral de la historia del paciente, los síntomas actuales y las complicaciones de la enfermedad, del tratamiento o de ambos. Deben buscarse factores que contribuyan a las exacerbaciones de la actividad o a la falta de respuesta al tratamiento, como medicamentos concomitantes (v.gr., AINE, antibióticos), infecciones intercurrentes (v.gr., *C. difficile*), cambios en la menstruación y cambios en la dieta o estilo de vida (incluyendo en el tabaquismo). Existen más semejanzas que diferencias en el tratamiento de la CU y de la EC; sin embargo, las diferencias son muy importantes. A continuación se analizan los principios comunes de manejo de las EIII y después se describe en forma separada los detalles de tratamiento de cada uno de los padecimientos.

Agentes antiinflamatorios

Aminosalicilatos Los aminosalicilatos son el tratamiento principal para la CU^{13,16} y la EC¹⁷ leve a moderada. Estos agentes se han usado desde hace mucho y se han estudiado en forma muy amplia en evaluaciones clínicas tanto de CU^{22,23} como de EC.^{17,24} La

sulfasalazina, el aminosalicilato prototipo [ver figura 9], fue desarrollado para administrar un agente antibacteriano (sulfapirina) y un agente antiinflamatorio (ácido 5-aminosalicílico [5-ASA], mesalamina o mesalazina) a los tejidos conectivos. En la actualidad se sabe que la sulfasalazina permanece intacta en el estómago y el intestino delgado, con absorción enteral mínima.²⁵ Al alcanzar el colon, la unión azo entre la sulfapiridina y el 5-ASA es rota por las bacterias del colon. La sulfapiridina liberada se absorbe casi en su totalidad en el colon y sufre metabolismo hepático y excreción renal subsecuente. Por el contrario, el 5-ASA liberado en el colon se absorbe poco y se elimina principalmente en las heces. Por lo tanto, la sulfasalazina sirve principalmente para llevar 5-ASA al colon.

Figura 9
Estructura de la sulfasalazina

La molécula de 5-ASA, mesalazina, es responsable de los beneficios terapéuticos, mientras que la sulfapiridina causa la mayoría de los efectos adversos atribuidos a la sulfasalazina.²⁵ Estos atributos han causado el desarrollo de una serie de aminosalicilatos sin sulfas dirigidos a sitios específicos a lo largo del tubo digestivo,²⁶ con la suposición de que los efectos del 5-ASA son tópicos (i.e., mucosos) y no sistémicos, y que la molécula activa requiere ser transportada al sitio de inflamación intestinal [ver tabla 3].

Tabla 3 Preparaciones de aminosalicilato en el tratamiento de la colitis ulcerativa y la enfermedad de Crohn

	Preparación	Fórmula	Administración	Dosis
A g e n t e s O r a l e s	Unión azo			
	Sulfasalazina (Azulfidina, 500 mg)	Transportador sulfapiridina	Colon	3-6 g/día (agudo) 2-4 g/día (mantenimiento)
	Olsalazin (Dipentum, 250 mg)	Dímero ácido 5- aminosalicílico	Colon	1-3 g/día
	Balsalazida (Colazida, *750 mg)	Transportador aminofenzoil- alanina	Colon	6 g/día
	Liberación retardada			
	Mesalamina (Ascol, 400 mg, 800 mg*)	Eudragit S (pH 7)	Ileon distal – colon	2.4-4.8 g/día (agudo) 0.8-4.8 g/día (mantenimiento)
	(Claversal,* Mesalal,* * 250 mg, 500 mg)	Eudragit L (ph 6)	Ileon – colon	1.5-3.0 g/día (agudo) 0.75-3.0 g/día (mantenimiento)
	Liberación sostenida			
	Mesalamina (Pentasa, 250 mg, 500 mg, 1,000 mg*)	Gránulos de etilcelulosa	Estómago – colon	2-4 g/día (agudo) 1.5-4.0 g/día (mantenimiento)
A g e n t e s r e c t a l	Supositorios de mesalamina (Rowasa, 400 mg,*500 mg,1,000 mg*)	—	Recto	1.0-1.5 g/día (agudo) 500-1,000 mg/día (mantenimiento)
	Enema de mesalamina (Rowasa, 1 g,* 4g)	Suspensión de 60 ml, 100 ml	Recto – ángulo esplénico	1-4 g/día (agudo) 1 g qd-1 g tiw (mantenimiento)

e				
s				
*No disponible en los EUA.				

La sulfasalazina y la mesalazina tienen múltiples efectos antiinflamatorios, incluyendo inhibición de la cascada del ácido araquidónico a lo largo de las vías de ciclooxigenasa, lipoxigenasa y del FAP.²⁵ Además, los aminosalicilatos son inhibidores de la producción de radicales libres del oxígeno y depuradores de radicales libres. También inhiben la función de linfocitos y monocitos y la producción de inmunoglobulinas por las células plasmáticas. Se ha demostrado que la sulfasalazina inhibe la producción de IL-1 y el factor nuclear kB.²⁷ Los efectos adversos de la sulfasalazina son comunes y se relacionan principalmente con las concentraciones de sulfapiridina en plasma.^{25,28} Los efectos adversos (v.gr., náusea, vómito, malestar, anorexia, dispepsia y cefalea) se relacionan con la dosis. Por el contrario, las reacciones de hipersensibilidad (v.gr., erupción cutánea, fiebre, anemia hemolítica, agranulocitosis, hepatitis, neumonitis por hipersensibilidad, pancreatitis y empeoramiento de la colitis) son independientes de la dosis. Se han observado alteraciones reversibles en los espermatozoides y malabsorción de folatos relacionados al uso de sulfasalazina.

La mesalamina tiene relativamente menos efectos adversos o toxicidad relacionada a la dosis.²⁸ Se han reportado reacciones idiosincráticas (v.gr., pancreatitis, nefritis y empeoramiento de la colitis). El 80 por ciento de los pacientes incapaces de tolerar la sulfasalazina pueden tolerar un producto 5-ASA no sulfa. La diarrea es una complicación única y relacionada con la dosis de la olsalazina.

La sulfasalazina y los aminosalicilatos orales son igualmente eficaces para el tratamiento de la CU leve a moderada.^{16,23} Los aminosalicilatos orales son eficaces para la colitis tanto proximal como distal y la mesalamina tópica trata en forma eficaz la colitis distal cuando la fórmula llega hasta el límite proximal de la afección.²⁹ La prevención de recaídas en la CU y la prolongación de las remisiones son las principales indicaciones para usar los aminosalicilatos.^{13,16}

La eficacia de la sulfasalazina en la CU es menos definitiva y más dependiente de la localización de la enfermedad. La sulfasalazina se usa con frecuencia como tratamiento de mantenimiento para pacientes con EC inactiva.^{13,17} Se ha demostrado la eficacia de la mesalamina, en dosis superiores a 3 g/día, en estudios clínicos de EC activa y en la prevención de las recaídas médicas y posoperatorias.^{13,17,25}

Esteroides Los esteroides constituyen el tratamiento principal para la CU y EC moderada, severa y fulminante. Sin embargo, no son eficaces para mantener remisiones de la enfermedad.¹³ El mecanismo de acción de los esteroides es multifactorial en las EIII y semejante a su mecanismo de acción en otras enfermedades inflamatorias. Los esteroides pueden administrarse en sitios específicos en el tubo digestivo para aumentar su eficacia y minimizar sus efectos sistémicos.²⁶ Los esteroides orales son el tipo principal de tratamiento para la CU con severidad moderada.^{13,16} Se administra prednisona, en dosis de 20 a 60 mg/día una vez al día o en dosis divididas cada 6 horas. En la mayoría de los casos la dosis óptima es de 40 mg/día y los efectos adversos tienden a ocultar el mayor beneficio si se aumenta la dosis. Para la colitis distal activa es útil la administración rectal (i.e., tópica) de esteroides de absorción sistémica (v.gr., hidrocortisona) y esteroides de metabolismo rápido (v.gr., budesonide), también se usa para la colitis severa como adyuvante a los esteroides parenterales.^{13,16} Los esteroides parenterales son la base del tratamiento en pacientes hospitalizados con CU severa o fulminante. No son eficaces para prevenir recaídas de la CU inactiva.^{13,16}

Los esteroides también son el tratamiento principal en la EC moderada a severa.¹⁷ Existen fórmulas de liberación retardada para administrar esteroides tópicamente activos en sitios específicos en la EC.²⁶ Las fórmulas de liberación controlada de budesonide (no disponibles en la actualidad en los Estados Unidos) tratan con eficacia la EC ileocecal con casi el mismo beneficio que la prednisona sistémica. Sin embargo, en forma semejante a la experiencia con esteroides orales,³⁰ el budesonide en dosis bajas no es útil para prevenir recaídas en la EC.

Agentes inmunomoduladores

Cada vez se emplean más los agentes inmunomoduladores en la inducción y mantenimiento de la remisión en la CU y la EC.^{31,32}

Azatioprina y 6-mercaptopurina La azatioprina (AZA) y la 6-mercaptopurina (6-MP) se han usado para tratar la EIII por más de 25 años. La azatioprina se absorbe con rapidez y se convierte a 6-MP, que después es metabolizada a ácido tiopurinico, un inhibidor

de la síntesis de los ribonucleótidos de purina y de la proliferación celular.³¹ Se supone que la inhibición de linfocitos de vida larga es la responsable del retraso de 3 a 6 meses en su acción. Se ha detectado un polimorfismo genético en la enzima (tiopurina metiltransferasa) que metaboliza los análogos de purina a 6-tioguanina.³¹ Uno de cada 300 individuos no tiene esta enzima y es susceptible a un mayor acúmulo de metabolitos de tioguanina y a supresión de la médula ósea.

La azatioprina y la 6-MP suelen ser bien toleradas. La pancreatitis es relativamente común, ocurriendo en el 3 a 15 por ciento de los pacientes. Suele ocurrir dentro de las primeras semanas de tratamiento y se resuelve al suspender el fármaco sin secuelas. Otros efectos adversos potenciales incluyen fiebre, náusea, erupción cutánea y hepatitis. La supresión de la médula ósea (en especial leucopenia) se relaciona con la dosis y puede ser tardía, requiriendo de vigilancia de las citologías hemáticas a largo plazo. Cada vez hay un mayor consenso respecto a la utilidad y seguridad de estos agentes durante el embarazo y lactancia.³³ Estudios controlados con azatioprina y series no controladas con 6-MP apoyan el uso de los análogos de purina como tratamiento de mantenimiento de la CU.^{13,16} En forma semejante, la azatioprina y la 6-MP son eficaces en la EC activa, aunque se sabe que se requerirá tratamiento por largo plazo (i.e., 3 a 6 meses) para evaluar la eficacia. Más del 50 por ciento de los pacientes con EC activa mejorarán después de 4 meses de tratamiento con azatioprina (2.0 a 2.5 mg/kg/día) o 6-MP (1.0 a 1.5 mg/kg/día).^{34,35} La azatioprina y la 6-MP también son útiles como agentes ahorradores de esteroides, que pueden usarse para tratar fístulas y enfermedad perianal.¹⁷ Debido a su inicio de acción tardía, se usan con más frecuencia para mantener la remisión o como ahorradores de esteroides.

Ciclosporina La ciclosporina ha dado resultados dramáticos para el manejo de la EIII aguda y severa, pero persiste la controversia respecto a su utilidad a largo plazo.^{31,32} La ciclosporina es un potente inhibidor de las células T a través de la inhibición de múltiples citocinas, incluyendo IL-2, interferón gama y FNT- α . La ciclosporina tiene un inicio de acción más rápido que la azatioprina o la 6-MP.

La ciclosporina intravenosa se administra en forma de infusión continua en dosis de 2 a 4 mg/kg/día.^{16,36} La correlación entre los niveles en sangre y la respuesta (o toxicidad) es mala. El angosto margen terapéutico y los aspectos de seguridad siguen siendo obstáculo para que la ciclosporina pueda usarse fuera de centros con experiencia en trasplantes.³⁶ Los principales efectos tóxicos incluyen nefrotoxicidad e infecciones oportunistas. La nefrotoxicidad puede manifestarse como hipertensión o elevación en el nitrógeno de urea en sangre y los niveles de creatinina. Se ha descrito un aumento en el riesgo de infecciones oportunistas, incluyendo neumonía por *Pneumocystis carinii* (NPC). Se recomienda la profilaxis contra NPC con trimetoprim-sulfametoxazol para los pacientes que reciben ciclosporina aunada a dosis altas de esteroides.³⁶

El principal uso de la ciclosporina en la EIII es para tratar a pacientes hospitalizados con CU severa que no responden a los esteroides orales o intravenosos. El 50 a 80 por ciento de los pacientes con CU severa y refractaria responden a corto plazo.³⁶ El pronóstico a largo plazo es más dudoso. Alrededor del 40 a 50 por ciento de los pacientes que responden a la ciclosporina evitan la colectomía, y más del 60 por ciento obtienen beneficios a largo plazo cuando cambian a azatioprina o 6-MP.³⁶ La ciclosporina se ha usado también para tratar EC refractaria a esteroides y con fístulas.³¹ Los beneficios se logran principalmente con la ciclosporina intravenosa. Los estudios con ciclosporina oral para mantenimiento en EC no han demostrado beneficios, quizá por su absorción escasa y variable.

Metotrexate El metotrexate inhibe la dehidrofolato reductasa, impidiendo la síntesis de ADN. Sus propiedades antiinflamatorias parecen relacionarse con la inhibición de IL-1.³⁷ No se ha definido una respuesta dependiente de dosis en la EIII; sin embargo, existen evidencias que favorecen su administración parenteral y no oral.³⁷ La supresión de la médula ósea y la fibrosis hepática son poco comunes cuando se vigilan las biometrías hemáticas y las enzimas hepáticas. Muchos efectos adversos comunes (v.gr., náusea, vómito y diarrea) pueden reducirse con los suplementos con ácido fólico. El metotrexate está contraindicado durante el embarazo.

En la EC, alrededor del 40 por ciento de los pacientes dependientes de esteroides pueden suspenderlos en forma gradual en 16 semanas utilizando metotrexate en dosis de 25 mg semanal por vía intramuscular o subcutánea.³⁸ El metotrexate no se ha evaluado lo suficiente en el tratamiento de mantenimiento de la EC. Existen muy pocas evidencias que apoyen el uso de metotrexate en CU.

Agentes antibióticos

El tratamiento antibiótico se ha empleado en diversos escenarios clínicos de EIII. Aunque no se ha demostrado que los antibióticos tengan un papel terapéutico específico en la CU, la mayoría de los hospitales continúan aceptando el uso de antibióticos de amplio

espectro como componentes del tratamiento intensivo intravenoso de la colitis fulminante y el megacolon tóxico.^{15,39} Los antibióticos también son eficaces para tratar la inflamación del muñón después de la anastomosis ileoanal en la CU.⁴⁰

En la EC leve a moderada el metronidazol, en dosis de 20 mg/kg/día, tiene una eficacia comparable a la sulfasalazina y superior al placebo.^{13,17} El metronidazol es eficaz para el tratamiento de la EC perianal y reduce la posibilidad de recaídas por EC después de la resección intestinal. En diversos estudios, la ciprofloxacina ha sido comparable a la mesalamina para la EC leve a moderada⁴¹ y, combinada con metronidazol, para la afección ileal y perianal de la EC.⁴² Las combinaciones de tratamientos antibacterianos para la EC no han dado resultados constantes tanto en enfermedad activa como en el tratamiento de mantenimiento.

Agentes biológicos

Hemos iniciado una nueva era de posibles terapéuticas para la EIII. Los mensajeros celulares, incluyendo las citocinas, quimocinas y moléculas de adhesión, ofrecen blancos novedosos para su inhibición y estimulación con objeto de regular las respuestas inmunoinflamatorias que se encuentran exageradas en la EIII.⁴³

El infliximab, un anticuerpo monoclonal quimérico dirigido al FNT- α , fue el primer agente biológico autorizado por la Food and Drug Administration para el tratamiento de la EC. En estudio doble ciego con dosis variables encontró que la infusión de 5 mg/kg de infliximab causó mejoría clínica en el 80 por ciento de los pacientes con EC refractaria a esteroides, aminosalicilatos, antibióticos, azatioprina y 6-MP. Casi la mitad de los pacientes con EC lograron una remisión que duró alrededor de 8 a 12 semanas.⁴⁴ La reinfusión de infliximab en intervalos de 8 semanas mantuvo la respuesta hasta por 44 semanas. El infliximab, administrado en 3 dosis de 5 mg/kg a las 0, 2 y 6 semanas, indujo respuesta clínica en alrededor del 50 por ciento de las fístulas refractarias por EC durante alrededor de 12 semanas. En general es un medicamento seguro, con efectos adversos comunes semejantes a los del placebo.⁴⁵ Son eventos adversos característicos el desarrollo de anticuerpos anti-quiméricos humanos y de anticuerpos anti-ADN en alrededor del 10 por ciento de los pacientes tratados. Se ha observado hipersensibilidad tardía (v.gr., reacciones semejantes a enfermedad del suero) en pacientes retratados después de un espacio largo entre las dosis, pero no en pacientes que reciben tratamiento continuo en intervalos de 8 semanas. Se ha detectado también un pequeño riesgo de linfoma en los estudios iniciales con infliximab.

Se requieren estudios adicionales para evaluar las estrategias óptimas para el tratamiento de mantenimiento con estos agentes en la EC y la CU. También se investigan otras estrategias para inhibir el FNT en la EIII.

Otros agentes

El papel protector del tabaquismo contra el desarrollo de la CU ha originado estudios que utilizan nicotina como tratamiento adyuvante. A pesar de cierto éxito, los parches de nicotina no han demostrado ser tan eficaces como los aminosalicilatos para inducir o mantener remisiones. La nicotina no es un tratamiento demostrado para la CU, pero puede ser útil como adyuvante en el pequeño grupo de pacientes que desarrollan CU al dejar de fumar.

La mejoría paradójica en la colitis y manifestaciones extraintestinales de la EIII durante el tratamiento con heparina para las trombosis venosas ha sugerido la investigación de un posible papel terapéutico de la heparina en la EIII.⁴⁶ Aunque la heparina tiene actividad antiinflamatoria y parece ser bien tolerada en la CU activa, aún no se determina si la heparina o la heparina de bajo peso molecular constituye una opción terapéutica para la EIII.

Tratamiento nutricional

Las hipótesis sobre la importancia de los antígenos intraluminales de la dieta en la estimulación de las respuestas inmunes de la mucosa han originado la investigación de tratamientos nutricionales para la EIII.^{1,47} La manipulación dietética no ha sido eficaz para la tratar la CU, pero los pacientes con EC activa responden a varias medidas nutricionales.⁴⁷ El reposo del intestino y la nutrición parenteral total (NPT) son tan eficaces como los esteroides para inducir remisiones a corto plazo en la EC activa. De modo alterno, la nutrición enteral en forma de preparaciones elementales o con base en péptidos es tan eficaz como los esteroides o la NPT. Se ha propuesto que las dietas elementales pueden proporcionar al intestino delgado nutrientes (v.gr., glutamina) indispensables para el crecimiento celular evitando al mismo tiempo las complicaciones relacionadas con la NPT. A pesar de su eficacia en la EC activa, ni la nutrición enteral ni la parenteral mantienen las remisiones. Las dietas poliméricas líquidas tienen mejor sabor y son menos costosas que las dietas elementales, pero su eficacia es motivo de controversia.

Los ácidos grasos omega-3 inhiben la síntesis de leucotrieno B4 y, en dosis altas, tienen una eficacia moderada en la CU refractaria o como terapia de mantenimiento.⁴⁸ Recientemente se ha reportado que una preparación oleosa de pescado con capa entérica es eficaz como mantenimiento en la EC⁴⁹ y puede eventualmente constituir una opción terapéutica en la EIII.⁵⁰

Per se, la EIII no es un factor de riesgo para intolerancia a la lactosa. Las dietas sin lactosa deben limitarse a los pacientes con deficiencia demostrada de lactasa. El consumo de otros carbohidratos de escasa absorción, como sorbitol, grasas y sustitutos de grasa (v.gr., olestra) puede causar meteorismo, flatulencia o diarrea.

Tratamiento de apoyo

Muchos síntomas de EIII no se relacionan con inflamación activa y pueden tratarse sin agentes antiinflamatorios. El manejo de síntomas como dolor y diarrea es tan importante para el bienestar del paciente como el tratamiento de la inflamación de la mucosa. Estos enfoques deben individualizarse de acuerdo con los síntomas y estado clínico del enfermo.

El síndrome de intestino irritable es común en la población general y tiene la misma prevalencia en los pacientes con EIII.²¹ Es importante la historia dietética para identificar los alimentos que contribuyen a los síntomas digestivos. Alrededor de la mitad de los pacientes con EIII usan tratamiento complementario.⁵¹ La revisión cuidadosa del uso de vitaminas, suplementos nutricionales, fibra, agentes homeopáticos y hierbas por parte del paciente ayudará a identificar factores que contribuyen a los cambios en los hábitos intestinales. Muchos pacientes con EIII sufren síndrome de colon irritable concomitante. Aunque la tensión diaria habitual no influye en la actividad inflamatoria de la EIII, muchos pacientes reportan que el estrés con frecuencia precede un empeoramiento de los síntomas. Los antiespasmódicos, principalmente los agentes anticolinérgicos (v.gr., dicyclomina, bromuro de clidinio, hiosciamina, propanelina y alcaloides de la belladona) son útiles para el dolor tipo cólico del síndrome de colon irritable que acompañan a la CU y la EC. En forma semejante, las preparaciones antidiarreicas (v.gr., difenoxilato, loperamida y codeína) pueden utilizarse para disminuir la frecuencia de las evacuaciones y la urgencia rectal en la CU y la EC leve a moderada.⁵² Deben evitarse los agentes antimotilidad en la enfermedad severa o fulminante por el riesgo de inducir megacolon tóxico.

No existe un perfil de personalidad que predisponga a la EIII ni tampoco sirven los sedantes, ansiolíticos, antidepresivos o antipsicóticos administrados de rutina. En general, los tratamientos psicofarmacológicos se reservan para casos específicos, después de consultar con un psiquiatra.

En forma semejante, rara vez se requiere de analgesia narcótica para tratar la EIII. El dolor en la CU es causado por irritabilidad y espasmo muscular o por inflamación transmural. La irritabilidad y el espasmo muscular se tratan con antiespasmódicos, mientras que la inflamación transmural se maneja con tratamiento antiinflamatorio específico. La inflamación transmural o las estenosis pueden causar dolor abdominal en la EC; sin embargo, debido a la naturaleza crónica de la enfermedad, deben evitarse los analgésicos con potencial de adicción. Deben hacerse intentos por disminuir la inflamación y tratar la irritabilidad con antiespasmódicos o analgésico no adictivos.

Con frecuencia se emplean AINE con o sin receta médica. Se sabe que son un factor que exacerba la actividad de la EIII,⁵³ y contribuyen a que la enfermedad sea refractaria al manejo.²¹ Las artalgias deben tratarse sin AINE (v.gr., con acetaminofén) para evitar el riesgo de exacerbar la EIII o provocar enfermedad refractaria.

Los pacientes con EC con frecuencia tienen mayor diarrea después de la resección intestinal, lo que se relaciona con la longitud de intestino resecado.⁵² La malabsorción de sales biliares que complica la resección de menos de 100 cm puede tratarse con colestiramina o agentes que secuestran sales biliares. Las resecciones más amplias provocan esteatorrea que se maneja con dieta baja en grasas.

COLITIS ULCERATIVA

El tratamiento de la colitis ulcerativa dependerá de la extensión de la colitis, la severidad, las complicaciones y la respuesta de cada paciente a tratamientos previos.

Proctitis ulcerativa

Tratamiento de inducción Los aminosalicilatos tópicos son los medicamentos tópicos más eficaces para la CU distal.⁵⁴ Puede administrarse una dosis diaria de 1 a 4 g en forma de enema, supositorio o espuma. Los esteroides tópicos (como enema, supositorio o espuma) constituyen una alternativa aceptable a la mesalamina. Las preparaciones en espuma son más fáciles de retener y se toleran mejor.

Los aminosalicilatos orales pueden usarse para tratar los síntomas leves a moderados de proctitis, pero son menos eficaces que las terapias tópicas.⁵⁵ La sulfasalazina, 2 a 6 g/día en dosis divididas, es el aminosalicilato con mejor relación costo-eficacia; sin embargo, la intolerancia a las sulfas, las reacciones tóxicas o las alergias pueden comprometer el tratamiento. La mesalamina, olsalazina o balazida son preferibles para los pacientes con historia de alergia a sulfas o que desarrollan efectos adversos.

El tratamiento de inducción se continúa hasta que el paciente esté asintomático. Pueden requerirse 4 a 12 semanas para lograr una respuesta completa.

Tratamiento de mantenimiento El tratamiento de mantenimiento está indicado para la mayoría de los pacientes con colitis distal; sin embargo, las recidivas leves o poco frecuentes pueden tratarse por razón necesaria. La continuación del tratamiento de inducción, excluyendo los esteroides, es la forma más eficaz de terapia de mantenimiento. Los supositorios o enemas de mesalamina pueden continuarse en forma diaria o reducirse de modo gradual a cada tercer o cuarto día. Se agrega un aminosalicilato oral cuando los pacientes continúan sufriendo recaídas durante los intentos de disminuir el tratamiento tópico o suspender los esteroides tópicos.

Colitis izquierda

Tratamiento de inducción Para la enfermedad leve a moderada los enemas de mesalamina son el tratamiento más eficaz para la colitis izquierda, usando los enemas de esteroides como alternativa.⁵⁴ Los aminosalicilatos orales también son eficaces y suele observarse mejoría en 2 a 4 semanas.⁵⁶ En general, los diferentes aminosalicilatos orales son equivalentes.²³

Los pacientes con enfermedad moderada a severa y aquellos en los que los aminosalicilatos tópicos y orales han fracasado se tratan en forma externa con esteroides orales para inducir remisión, en forma semejante a los pacientes con colitis extensa (ver adelante). La colitis izquierda severa, al igual que la colitis extensa, requiere de hospitalización y tratamiento con esteroides sistémicos.

Tratamiento de mantenimiento El tratamiento de inducción se continúa hasta que se logra la remisión clínica (i.e., evacuaciones normales sin sangre, urgencia, tenesmo o incapacidad para eliminar los flatos). Ni los esteroides orales ni tópicos son eficaces para mantener las remisiones. Los pacientes que mejoran con la mesalamina rectal pueden continuar con tratamiento tópico o cambiarse a tratamiento oral. La combinación de mesalamina oral y tópica tiene ventajas sobre una sola forma aislada.⁵⁷ Si los pacientes recaen con un aminosalicilato oral la dosis debe aumentarse hasta 4.8 g de mesalamina. En estos casos puede ser necesario el tratamiento de mantenimiento con mesalamina tópica.

Después del tratamiento inductivo con enemas de esteroides los pacientes deben cambiar a un aminosalicilato oral, reduciendo el tratamiento tópico. Los pacientes que requieren esteroides sistémicos deben recibir un aminosalicilato oral, con o sin mesalamina tópica.

Colitis extensa (pancolitis)

Tratamiento de inducción en la enfermedad leve a moderada El tratamiento con aminosalicilatos orales es el principal para los pacientes externos con colitis extensa leve a moderada, y el manejo debe suplementarse con mesalamina o esteroides tópicos.¹⁶

La dosis de aminosalicilatos orales es más importante que la fórmula específica.²³ Pueden esperarse tasas de respuesta hasta del 80 por ciento al usar 4 a 6 g de sulfasalazina o 2.0 a 4.8 g de mesalamina. El tratamiento se continúa hasta que se logra la remisión clínica (i.e., evacuaciones normales sin sangre o urgencia rectal). En ausencia de una respuesta completa la dosis de aminosalicilato debe aumentarse hasta 4.8 g de mesalamina. Puede agregarse un antiespasmódico o antidiarreico para tratar los cólicos abdominales o la diarrea leve.

En ausencia de respuesta o si existe empeoramiento se agregan esteroides (prednisona 40 a 60 mg/día). Una vez que el paciente ha alcanzado la remisión clínica, en general en 2 a 4 semanas, los esteroides se disminuyen en forma progresiva según la evolución. La dosis de prednisona puede disminuirse alrededor de 5 mg cada semana hasta que la dosis se reduce a 20 mg/día. Por debajo de 20 mg/día el esquema de reducción es de 2.5 a 5 mg cada 1 a 2 semanas. El tratamiento con aminosalicilato se continúa mientras se reducen los esteroides.

La azatioprina y la 6-MP son agentes ahorradores de esteroides eficaces para los pacientes que responden al tratamiento pero que son incapaces de suspender del todo los esteroides a pesar de dosis óptimas de un aminosalicilato.¹⁶ Los beneficios terapéuticos tardan 3 a 6 meses en aparecer y durante este tiempo los esteroides se mantienen a la menor dosis necesaria para prevenir la recurrencia de los síntomas. Está indicado administrar suplementos con calcio y vitamina D durante el tratamiento esteroideo para

evitar enfermedad metabólica ósea. La menor densidad ósea constituye una indicación para adicionar al tratamiento un bifosfonato, sustitución de estrógenos en mujeres posmenopáusicas o calcitonina.⁵⁸

Tratamiento de inducción en enfermedad moderada a severa La pérdida de peso significativa, la fiebre, las manifestaciones extraintestinales incapacitantes, la diarrea nocturna importante, la anemia severa y la progresión de los síntomas a pesar del tratamiento como externo con esteroides y aminosalicilatos son indicaciones de hospitalización. La dieta baja en residuos con suficientes proteínas y calorías para contrarrestar la influencia catabólica de la inflamación y los esteroides minimizarán los cólicos abdominales y la diarrea. Los antiespasmódicos y antidiarreicos deben usarse con precaución, vigilando empeoramiento de los síntomas.

Los esteroides intravenosos están indicados para los pacientes graves con fiebre, hipotensión ortostática, evidencia de deshidratación, más de 10 a 12 evacuaciones diarias, hemorragia rectal que requiera transfusión, depleción de proteínas o evidencia de dolor o distensión abdominal.¹⁶ Deben instituirse medidas de reanimación para corregir los desequilibrios de líquidos y electrolitos. Cuando existe hemorragia activa están indicadas transfusiones para mantener el hematocrito por arriba del 30 por ciento. Los anticolinérgicos, antidiarreicos y analgésicos narcóticos están contraindicados para prevenir mayor dilatación del colon y enmascaramiento de signos peritoneales en pacientes tratados con esteroides.¹⁵

Un esquema de esteroides intravenosos intensivo consiste en prednisolona (40 a 60 mg/día), metilprednisolona (32 a 48 mg/día) o hidrocortisona (300 a 400 mg/día), administrados en dosis dividida o como infusión continua.^{15,39} Pueden administrarse también enemas de esteroides (v.gr., hidrocortisona, 100 mg) en forma conjunta para disminuir la urgencia o tenesmo rectal. Los aminosalicilatos orales deben suspenderse porque sus efectos antiinflamatorios son leves (comparando con los esteroides en dosis altas) y pueden provocar intolerancia; en casos raros el 5-ASA puede empeorar la colitis.

Si la condición del paciente no mejora en 5 a 7 días de tratamiento esteroideo intravenoso la posibilidad de mejoría es pequeña,⁵⁹ y el paciente debe considerarse candidato para cirugía o tratamiento adyuvante con ciclosporina (ver adelante). Cuando los signos vitales se normalizan, el hematocrito se estabiliza y las evacuaciones son formadas y sin sangre o urgencia bajo una dieta pobre en residuos, el paciente puede cambiar a un esquema de medicamentos por vía oral. Se reanuda el tratamiento con aminosalicilato y los esteroides intravenosos se pasan a vía oral.

El tratamiento con ciclosporina intravenosa puede constituir un avance importante en el tratamiento de la CU severa. Sin embargo, el uso de la ciclosporina debe ser administrado por los clínicos con experiencia en vigilancia de inmunosupresión.^{16,36} Se espera una respuesta en los primeros 4 a 5 días, si no existe mejoría significativa en una semana el paciente debe ser enviado a cirugía.⁵⁹ Una vez lograda la remisión clínica el esquema intravenoso es sustituido por ciclosporina oral y prednisona. La dosis diaria de ciclosporina se duplica y se administra en dos dosis divididas (v.gr., si el paciente recibía 200 mg por vía intravenosa, la dosis oral será de 200 mg bid). En la mayoría de los casos se agrega azatioprina o 6-MP al esquema oral por la alta tasa de recaídas asociada con el tratamiento con ciclosporina intravenosa. Se administra trimetoprim-sulfametoxazol tres veces por semana como profilaxis contra la NPC.

Se realiza vigilancia de los niveles de ciclosporina y de los estudios de laboratorio una vez por semana durante el primer mes y después en forma periódica. Los esteroides se disminuyen en forma gradual, en general durante 8 a 12 semanas. Después de suspendidos los esteroides la ciclosporina se reduce y suspende. El paciente se mantiene con un aminosalicilato y azatioprina o 6-MP.

Tratamiento de mantenimiento El tratamiento de mantenimiento para la CU extensa se determina por la intensidad de manejo requerida para inducir remisión. Si el tratamiento con aminosalicilatos fue suficiente, lo ideal es continuar con la misma dosis para manejo de mantenimiento. Los pacientes tratados con esteroides requieren un enfoque más individualizado, en el que la reducción de esteroides dependerá de la rapidez de la respuesta mientras se continúan dosis máximas de aminosalicilatos. Los pacientes que reciben azatioprina o 6-MP deben continuar también con aminosalicilatos en dosis máxima. No se ha definido del todo la dosis óptima de inmunomodulador o la leucopenia que debe alcanzarse.⁶⁰ Debe realizarse una biometría hemática completa por lo menos cada 3 meses.

Colitis fulminante y megacolon tóxico

La colitis fulminante, con o sin dilatación del colon (megacolon tóxico), es una urgencia médica que debe ser tratada por un equipo experimentado formado por gastroenterólogos y cirujanos. El tratamiento es semejante al de la colitis severa, con algunas

modificaciones. Los pacientes deben tener ayuno total hasta que presenten mejoría clínica (i.e., tengan hambre y no refieran ya dolor o tenesmo). Si existe íleo intestinal está indicado colocar una sonda nasogástrica, lo mismo que realizar maniobras para disminuir la distensión colónica y permitir el paso al recto del gas del colon. Estas maniobras incluyen rodar al paciente de lado a lado, insertar una sonda rectal o colocarlo en posición rodilla-codo.³⁹ Se continúan los esteroides intravenosos y se agregan antibióticos de amplio espectro por la posible extensión transmural de la enfermedad, con microperforación y bacteremia sistémica.¹⁵ El tratamiento con ciclosporina en estos casos es motivo de controversia, pero se ha usado algunas veces.

La persistencia de signos y síntomas peritoneales o el deterioro o ausencia de mejoría en las siguientes 24 a 72 horas constituye indicación para colectomía de inmediato (ver adelante). Aunque el manejo médico agresivo es útil en el 40 a 50 por ciento de los pacientes con colitis fulminante o megacolon tóxico, muchos pacientes desarrollan complicaciones o enfermedad resistente, incluyendo megacolon tóxico recurrente.⁶¹

Indicaciones de cirugía

La CU se cura por proctocolectomía y la calidad de vida después de la cirugía es excelente. La posibilidad de curar la enfermedad debe compararse con la morbilidad, reacciones adversas al tratamiento y riesgo de neoplasia. Las indicaciones de colectomía en la CU son urgentes o electivas.

Las indicaciones urgentes incluyen hemorragia masiva, perforación y colitis fulminante o megacolon tóxico que no mejoran con tratamiento. La colitis refractaria crónica y las complicaciones significativas de la enfermedad o del tratamiento médico (v.gr., anemia hemolítica, pioderma gangrenoso o psicosis inducida por esteroides) puede ser otra indicación de colectomía.

Con frecuencia las indicaciones quirúrgicas son menos urgentes y permiten la planeación, preparación y educación del paciente y la familia para optimizar el momento y disminuir las consecuencias físicas y emocionales. Las indicaciones electivas más comunes de cirugía con enfermedad que no responde al tratamiento, mala calidad de vida y complicaciones crónicas por la colitis o el manejo. La debilidad, la disfunción psicosocial y las reacciones adversas a los medicamentos no son aceptables si se cuenta con una curación quirúrgica.

Alternativas quirúrgicas Debido a que la CU se confina a la mucosa del colon, la proctocolectomía (extirpación del colon) con una ileostomía terminal (formación de un estoma para conectar el extremo del íleon al exterior del cuerpo) es curativa. Este es el procedimiento estándar con el que deben compararse otras alternativas. Incluso en los casos más urgentes casi siempre pueden realizarse la proctocolectomía y la ileostomía en un solo procedimiento. La operación tiene menos probabilidad de complicaciones, aunque obliga a la creación de un estoma permanente. Sin embargo, la calidad de vida después de la proctocolectomía con ileostomía suele ser aceptable.

Para evitar los estomas permanentes se han desarrollado diversos procedimientos quirúrgicos para extirpar la porción proximal del colon y eliminar la mucosa rectal de la musculatura rectal distal conservando el esfínter anal. Estos procedimientos ofrecen la oportunidad de curar la colitis y restablecer la conexión entre el íleon y el ano por medio de una anastomosis. Se requiere de una bolsa ileal para proporcionar la función de reservorio y evitar la ocurrencia de diarrea intolerable. Estas bolsas en J, S o W se crean doblando el íleon distal y anastomosándolo al canal anal. Dependiendo del estado del paciente y de la decisión del cirujano, los procedimientos pueden realizarse en una, dos o tres fases.

La calidad de vida después de una anastomosis ileoanal es excelente y la mayoría de los pacientes tienen continencia total con un promedio de seis evacuaciones no formadas (pero no urgentes) al día.⁶² Alrededor del 10 por ciento de los pacientes desarrollan obstrucciones del intestino delgado entre las etapas quirúrgicas o después de terminada la cirugía.

ENFERMEDAD DE CROHN

Como en el caso de la CU, el enfoque terapéutico de la EC depende de la localización de la enfermedad, severidad, complicaciones y respuesta a tratamientos previos. También se emplea un enfoque secuencial de inducción y mantenimiento de la remisión.

Enfermedad de Crohn gastroduodenal

La EC gastroduodenal es poco frecuente como presentación inicial. La dispepsia, pirosis epigástrica y náusea suelen responder al tratamiento reductos de ácidos con bloqueadores de los receptores de histamina₂ o con inhibidores de la bomba de protones. Los síntomas más profundos de náusea o vómito responden a esteroides y después a un inmunomodulador para ahorrar esteroides.⁶³ La obstrucción gástrica que no mejora con esteroides o inmunomoduladores constituye una indicación para una gastroyeyunostomía.

Yeyunoileítis

La EC aislada en el intestino delgado proximal también es rara. Los pacientes presentan dolor abdominal, distensión y diarrea relacionada con estenosis intestinal y proliferación bacteriana en el intestino delgado.¹⁷ La diarrea debe evaluarse en forma sistemática. La malabsorción causada por el síndrome de intestino corto o por resección se trata con dieta baja en grasas, mientras que la proliferación bacteriana requiere de antibióticos. Los pacientes que presentan dolor importante u obstrucción del intestino delgado se tratan con esteroides por tiempo breve y después con azatioprina o 6-MP. La obstrucción intestinal que no mejora con esteroides requiere de resección quirúrgica o, con más frecuencia, estenoplastia.

Ileítis, ileocolitis y colitis por Crohn

La EC ileal e ileocolónica describe los sitios de afección más común; sin embargo, estas condiciones se presentan con un espectro de síntomas y complicaciones muy heterogéneo. El tratamiento debe estadiarse según los síntomas de presentación, con objeto de mantener el bienestar a largo plazo minimizando las complicaciones a largo plazo tanto de la enfermedad como de la terapéutica.^{13,17}

Enfermedad leve a moderada Los síntomas leves a moderados de dolor abdominal, diarrea, febrícula y pérdida de peso sin obstrucción, una masa dolorosa o desnutrición severa se tratan en forma externa combinando medicamentos antiinflamatorios y sintomáticos con modificaciones de la dieta. La sulfasalazina, 3 a 6 g/día en dosis divididas, es eficaz para la EC ileocolónica y colónica, pero no para la enfermedad aislada del intestino delgado. La mesalamina, 4 g/día, proporciona beneficios modestos para la afección del intestino delgado y del colon cuando la fórmula administra 5-ASA a los segmentos afectados. Los beneficios de la sulfasalazina y la mesalamina son modestos en comparación con el placebo y menores a los alcanzados con los esteroides. Sin embargo, la eficacia potencial a largo plazo y la ausencia de efectos adversos hace que los aminosalicilatos sean el medicamento de elección a pesar de su limitada potencia. El tratamiento debe continuarse con la dosis de inducción mientras el paciente responda.

El tratamiento antibiótico con metronidazol o ciprofloxacina, juntos o en combinación, constituyen una alternativa a los aminosalicilatos para la EC ileocolónica y colónica. Aunque no se dispone aún de estudios a largo plazo, las observaciones clínicas sugieren que se requiere terapia de mantenimiento. Los pacientes que reciben metronidazol a largo plazo deben ser vigilados por la posibilidad de neuropatía periférica.

El tratamiento dietético y nutricional debe enfocarse a la reducción de los síntomas, el mantenimiento o repleción de las deficiencias nutricionales y la prevención de complicaciones a largo plazo.⁴⁷ Las dietas elementales son eficaces en el corto plazo, pero no son prácticas en la mayoría de los pacientes adultos. El conocimiento de la localización y complicaciones de la enfermedad, junto con la historia quirúrgica, debe estar dirigido a detectar posibles deficiencias nutricionales. Los requerimientos calóricos y de proteínas son de especial importancia. Las consideraciones secundarias incluyen mantenimiento de las reservas de hierro y vitaminas hidrosolubles en el caso de la afección proximal del intestino y de las concentraciones de vitaminas A, B₁₂, D y E en el caso de afección o resección ileal. Los suplementos de calcio y vitamina D son importantes para minimizar la enfermedad metabólica ósea.

Enfermedad moderada a severa La ausencia de respuesta a los aminosalicilatos o a los esteroides, o la presentación con fiebre, pérdida de peso significativa (> 10 por ciento), dolor abdominal sin obstrucción y capacidad para mantener la ingesta oral pueden implicar enfermedad moderada a severa ileal e ileocolónica.¹⁷ Después de que se excluyeron complicaciones de perforación (i.e., abscesos), se requieren esteroides para inducir una remisión clínica. La mayoría de los pacientes responden a los esteroides orales (prednisona, 0.5 a 1 mg/kg). Sin embargo, la respuesta clínica suele no persistir después de la reducción de los esteroides y alrededor del 70 por ciento de los pacientes sufrirán recaídas o se volverán dependientes de esteroides durante el primer año.⁶⁴ La dosis inicial de prednisona se continúa hasta que el paciente responde por completo, con resolución de los síntomas inflamatorios. La dosis se reduce después de acuerdo con la evolución. La reducción puede ser de 5 a 10 mg/semana (hasta 20 mg/día) y después 2.5 a 5 mg/semana. Los suplementos de calcio y vitamina D disminuyen el riesgo de osteoporosis acelerada y, en el caso de menor densidad ósea, debe considerarse agregar un bifosfonato o calcitonina.⁵⁸ Debe mantenerse vigilancia clínica continua, poniendo atención a las recaídas de los síntomas inflamatorios. Los síntomas no inflamatorios persistentes (v.gr., diarrea no sanguinolenta o dolor tipo cólico) pueden tratarse con modificación de la dieta, agentes antiespasmódicos y antidiarreicos, sin intensificación del tratamiento antiinflamatorio.

La enfermedad severa se define por síntomas que persisten a pesar de la administración de esteroides orales o por hospitalización debida a fiebre alta, caquexia, síntomas obstructivos, dolor de rebote o un absceso.¹⁷ Una opción reciente para la EC ha sido el

anticuerpo monoclonal quimérico anti-FNT infliximab (ver antes).⁴⁴ Una sola infusión de 5 mg/kg proporciona mejoría significativa en los pacientes que no responden a aminosalicilatos, antibióticos o esteroides. Las infusiones repetidas del anticuerpo en intervalos de 8 semanas prolongan también la mejoría, los datos sobre eficacia y seguridad no son aún suficientes como para proporcionar recomendaciones de tratamiento o retratamiento a largo plazo. Parece que se requiere de terapia de mantenimiento para prevenir las recaídas clínicas después de las infusiones con infliximab porque la mayoría de los pacientes recaerán en 8 a 12 semanas después de una sola infusión.

Los esteroides parenterales están indicados para las manifestaciones severas de la EC, una vez descartados los abscesos. Los pacientes con deshidratación o anemia significativa requieren de reanimación con líquidos intravenosos, electrolitos o transfusión sanguínea, en ocasiones en combinación. Los síntomas obstructivos agudos sin síntomas crónicos deben evaluarse buscando una posible causa mecánica (v.gr., adherencias) más que una estenosis inflamatoria. Está indicado el apoyo nutricional parenteral como suplemento para los pacientes incapaces de tolerar una ingesta enteral suficiente para mantener los requerimientos calóricos, y éste es obligatorio para los pacientes con desnutrición severa e incapacidad para comer.

Se administra el equivalente a 40 o 60 mg de prednisolona por vía intravenosa (v.gr., hidrocortisona, 200 a 300 mg o metilprednisolona, 32 a 45 mg) en forma intermitente o de infusión continua hasta que se controla la diarrea o hasta que el paciente no tiene dolor y es capaz de canalizar gases y heces. A continuación se sustituye el tratamiento por esteroides vía oral en dosis equivalente. El fracaso del tratamiento esteroideo intravenoso debe sugerir la necesidad de una revaloración para intervención quirúrgica, NPT prolongada y reposo del intestino o la administración de ciclosporina o infliximab. Se agregan antibióticos de amplio espectro en los pacientes febriles, los pacientes con dolor abdominal o con una masa inflamatoria.¹⁷ El tratamiento antibiótico se continúa hasta la defervescencia a menos que se identifique un patógeno específico.

Tratamiento de mantenimiento para la enfermedad de Crohn

Hasta hace poco no se empleaba el tratamiento de mantenimiento para la enfermedad de Crohn por los estudios preliminares que no demostraron utilidad de las dosis bajas de sulfasalazina y esteroides. En la actualidad es aparente que la terapia de mantenimiento puede disminuir las recaídas clínicas cuando se aplican en las situaciones clínicas adecuadas.^{13,17} Los esteroides no son eficaces y no deben usarse de rutina como agentes de mantenimiento para la EC.³⁰

Los aminosalicilatos son útiles para el mantenimiento cuando se continúan después del tratamiento de inducción, pero tienen poco valor después de las remisiones inducidas por esteroides.²⁴ Por el contrario, existe evidencia de que los inmunomoduladores son benéficos y ahorran esteroides.³⁴ La azatioprina y la 6-MP son agentes ahorradores de esteroides eficaces en pacientes que no pueden suspender de otro modo los esteroides. El tratamiento se inicia con azatioprina, 2 a 2.5 mg/kg o 6-MP, 1 a 1.5 mg/kg, con ajustes de la dosis en intervalos de 2 semanas con base en la cuenta de leucocitos (para mantenerlos por arriba de los niveles de leucopenia). Como se mencionó, la azatioprina y la 6-MP requieren de 3 a 6 meses para demostrar su eficacia. Se requiere una vigilancia periódica de la biometría hemática (cada 3 meses) una vez que el paciente ha suspendido los esteroides para evitar una supresión inadvertida de la médula ósea.

Indicaciones de cirugía

A diferencia de la CU, la EC no se cura con cirugía excepto cuando la enfermedad está confinada al colon. En estos casos la proctocolectomía con ileostomía terminal es curativa. Los procedimientos de salvamento del esfínter no se aconsejan en la EC por la alta posibilidad de recurrencia de la enfermedad después de la anastomosis. Cuando la EC no se limita al colon la recurrencia en el sitio anastomótico es prácticamente inevitable.⁶⁵ Por lo tanto, la cirugía suele reservarse para la enfermedad refractaria o sus complicaciones. Sin embargo, en vista de la posibilidad de una excelente calidad de vida después de la cirugía limitada y de la mayor capacidad para reducir o retrasar la recurrencia, la posibilidad de recurrencia no necesariamente descarta la opción quirúrgica.¹⁷

Las complicaciones purulentas (i.e., abscesos) requieren de drenaje percutáneo o quirúrgico. Además, está indicada la cirugía en EC para las hemorragias intratables, la perforación, la obstrucción persistente o recurrente y el megacolon tóxico. Las indicaciones más comunes de cirugía son enfermedad intratable, fracaso del manejo médico y complicaciones relacionadas con el tratamiento (v.gr., dependencia a esteroides). Debido a que muchas de estas indicaciones son subjetivas, la decisión requiere de experiencia y de la consulta entre especialistas médicos y quirúrgicos.

Tratamiento de mantenimiento para evitar las recaídas posquirúrgica El tratamiento de mantenimiento posquirúrgico se ha evaluado de acuerdo con varios criterios finales, incluyendo evidencia endoscópica de recaída, síntomas clínicos y necesidad de repetir la cirugía.^{13,65} Existen evidencias de que la mesalamina, 3 a 4 g/día, puede prevenir las recurrencias posoperatorias,²⁴ en especial cuando el tratamiento se inicia poco después de la cirugía. Posponer la quimioterapia por más de 3 meses impide cualquier beneficio. El metronidazol es eficaz para disminuir la recurrencia posoperatoria cuando se administra en dosis altas (20 mg/kg) por 3 meses después de la resección.⁶⁶ No existen datos respecto a dosis menores de metronidazol, periodos de tratamiento más largos o antibióticos alternativos. Evidencias recientes indican que la 6-MP en dosis de 50 mg/día reducen la evidencia de recaída posoperatoria por lo menos 2 años después de la resección.⁶⁷ Sin embargo, en la actualidad no es posible hacer recomendaciones específicas sobre el mantenimiento posoperatorio con base en las indicaciones quirúrgicas.

Complicaciones

COMPLICACIONES EXTRAINTESTINALES

Las complicaciones extraintestinales de la EII pueden relacionarse con la inflamación o con un proceso autoinmune asociado al HLA. También pueden ocurrir como una consecuencia metabólica de la afección intestinal.

Las complicaciones mucocutáneas incluyen cambios oculares de epiescleritis o escleritis, con frecuencia paralelos a la actividad de la enfermedad en el colon. La afección de las cámaras anterior o posterior con irritación o uveítis se relaciona con el HLA-B27 y tiene una evolución independiente de la actividad intestinal. Las lesiones cutáneas de eritema nodoso y pioderma gangrenoso suelen acompañar o preceder el inicio de la colitis y responden al tratamiento de la inflamación intestinal.

Las lesiones musculoesqueléticas pueden ser independientes o correlacionar con la actividad de la enfermedad intestinal. Las artralgias y artritis periféricas suelen afectar articulaciones grandes como las caderas, rodillas, tobillos, codos y muñecas, con un patrón asimétrico. La inflamación suele asociarse con actividad intestinal y casi nunca es deformante, progresiva, ni se acompaña de nódulos reumatoides. Por el contrario, la artritis de la columna, la espondilitis anquilosante y la sacroilitis se asocian al HLA-B27 y progresan en forma independiente a la afección intestinal. La enfermedad metabólica ósea se relaciona con el uso de esteroides por tiempo prolongado y, en la EC, puede aumentar por la malabsorción o suplementos inadecuados de vitamina D o calcio.⁶⁸

Existe afección hepatoiliar tanto en la CU como en la EC del colon.⁶⁹ La inflamación de los conductos biliares intra y extrahepáticos varía desde un infiltrado inflamatorio periportal leve (pericolangitis o colangitis esclerosante de conductos pequeños), que es asintomática, no progresiva y que se manifiesta solo por elevación leve de la gamaglutamiltransferasa (GGT), la fosfatasa alcalina y las transaminasas, hasta una colangitis esclerosante obvia con cirrosis biliar secundaria progresiva. La esteatosis hepática se manifiesta por elevación leve de enzimas (v.gr., GGT, fosfatasa alcalina) en presencia de desnutrición o tratamiento esteroideo. Los pacientes con EC que tienen daño ileal o han sido sometidos a resección ileal tienen mayor riesgo de litiasis vesicular por la menor circulación enterohepática de sales biliares y el aumento en la saturación del colesterol biliar.

Las complicaciones de las vías urinarias son más frecuentes en la EC que en la CU. Los cálculos renales pueden relacionarse con deshidratación causada por diarrea o por la presencia de una ileostomía. En el caso de ileítis o después de la resección ileal el mecanismo de la nefrolitiasis puede ser hiperoxaluria por esteatorrea. En condiciones normales el oxalato de la dieta se une al calcio libre en la luz del colon y es excretado en las heces como cristales de oxalato de calcio. En el caso de esteatorrea el calcio libre en la luz se une preferentemente a los ácidos grasos, creando jabones que se excretan en forma semejante en las heces. El oxalato libre se absorben por el colon y es excretado por los riñones en cantidades anormalmente altas, el oxalato forma complejos con el calcio urinario y se excreta como cristales de oxalato de calcio. Además, los pacientes con EC excretan menor cantidad de citrato en la orina que, en condiciones normales, es un solubilizador inespecífico en la misma.

Un estudio de orina en 24 horas que evalúe el calcio y el oxalato deberá distinguir la hiperoxaluria de los cálculos de oxalato de calcio causados por la hipercalcemia idiopática. Si se detecta hiperoxaluria el tratamiento consiste en reducción de la ingesta de grasas (para disminuir la esteatorrea), con aumento en los suplementos de calcio.

Las complicaciones hematológicas de la CU y de la EC incluyen anemia y alteraciones de la coagulación. La anemia se relaciona principalmente con deficiencia de hierro por hemorragia. La deficiencia de ácido fólico suele relacionarse con el uso concomitante de sulfasalazina y en ocasiones puede relacionarse con consumo dietético inadecuado o afección yeyunal extensa. La deficiencia de vitamina B₁₂ puede causar anemia macroscópica en los casos de afección ileal extensa o después de la resección del íleon. La hipercoagulabilidad en la EII activa es causada por mayor producción de los reactantes de fase aguda, con aumento en el riesgo de trombosis venosas. Las pérdidas enterales de factores de la coagulación rara vez son consecuencia de una enteropatía perdedora

de proteínas. Por el contrario, la hipocoagulabilidad puede ser una complicación de la malabsorción de vitamina K o de la administración prolongada de antibióticos.

Manejo de las complicaciones extraintestinales

Las manifestaciones extraintestinales de la EIII pueden ser dependientes o independientes de la inflamación intestinal (por lo general del colon). La artritis periférica, el eritema nodoso, el pioderma gangrenoso y la epiescleritis se asocian con enfermedad activa y requieren intensificación del tratamiento antiinflamatorio. En algunos casos las complicaciones pueden tratarse en forma independiente mientras se modifica la terapia intestinal. Por ejemplo, las articulaciones inflamadas pueden drenarse o infiltrarse con esteroides⁷⁰ y el pioderma gangrenoso puede tratarse con una combinación de manejo tópico y sistémico.⁷¹

Las complicaciones oculares deben ser evaluadas por un oftalmólogo para prevenir daño irreversible. El eritema nodoso suele responder al tratamiento agresivo para la colitis (ver antes) y no debe tratarse con AINE. Las manifestaciones articulares periféricas de la colitis pueden responder al acetaminofén e incremento en las dosis de sulfasalazina, deben evitarse los AINE.

Por el contrario, la espondilitis anquilosante, la sacroilitis, la iritis y la uveítis son manifestaciones asociadas al HLA-B27 que, junto con la colangitis esclerosante primaria, siguen una evolución independiente de la colitis. La fisioterapia es crucial para los pacientes con espondilitis anquilosante y sacroilitis. Estas artropatías centrales pueden requerir tratamiento inmunomodulador concomitante con metotrexate, hidroxycloquina o dosis bajas de prednisona.

COMPLICACIONES INTESTINALES

Las complicaciones intestinales de la EIII incluyen hemorragia, estenosis, fístulas, megacolon tóxico y neoplasia. La pérdida crónica de sangre y la anemia por deficiencia de hierro son comunes tanto en la CU como en la EC. Sin embargo, el sangrado abundante es poco común, en especial en la CU, porque la inflamación característicamente es superficial (excepto en el megacolon tóxico). En la EC puede ocurrir hemorragia gastrointestinal baja importante cuando ulceraciones profundas erosionan vasos sanguíneos. Las estenosis también son más comunes en la EC que en la CU y se relacionan con inflamación transmural y fibrosis. Estas estenosis permanecen fijas y pueden ocasionar obstrucción intestinal progresiva. En la CU la hipertrofia del músculo liso puede causar angostamiento de la luz, que se relaciona con actividad de la enfermedad y que es reversible al tratar la inflamación aguda. Las estenosis fijas en la CU son casi siempre displásicas o malignas. Como ya se mencionó, el megacolon tóxico no es único de la CU y puede ocurrir en la colitis infecciosa y en la EC.¹⁵

ADENOCARCINOMA

El adenocarcinoma constituye una complicación tardía de la EIII, con características que le distinguen de los adenocarcinomas esporádicos.⁷² El riesgo de neoplasia de colon en la CU y la EC son semejantes y se relacionan con la extensión y duración de la enfermedad, edad de inicio, formación de estenosis y presencia de colangitis esclerosante primaria. El riesgo de displasia, alteración precursora de adenocarcinoma,⁷² no correlaciona con la actividad de la enfermedad. Los pacientes con EIII inactiva por mucho tiempo tienen el mismo riesgo de adenocarcinoma que los pacientes con inflamación crónica activa. La displasia se define desde el punto de vista histológico y ha sido clasificada como indefinida, de grado bajo o de grado alto (carcinoma in situ).⁷³ La identificación de displasia implica riesgo de cáncer en cualquier parte del colon en hasta el 50 por ciento de los pacientes con lesiones de alto grado o de bajo grado que ocurren en una placa elevada (lesión o masa asociada a displasia [LMAD]).⁷⁴

La capacidad para identificar la displasia en la CU ofrece una oportunidad para realizar exámenes de vigilancia por medio de colonoscopia.⁷⁴ Después de 8 a 10 años, los pacientes con CU deben ingresar a un programa de vigilancia de acuerdo con sus factores individuales de riesgo.¹⁶ Se recomienda realizar colonoscopías en intervalos de 2 a 3 años para pacientes con CU de 10 a 20 años de evolución y cada 1 a 2 años si el diagnóstico es más antiguo. El umbral de vigilancia diagnóstica consiste en encontrar displasia de bajo grado confirmada (este dato es suficiente para justificar una colectomía). Los pacientes con displasia indefinida pueden tratarse en forma agresiva para controlar la inflamación, repitiendo la colonoscopia en 3 a 6 meses.

También en la EC el riesgo de cáncer se relaciona con la localización y cronicidad de la inflamación. Por lo tanto, existe riesgo de adenocarcinoma del intestino delgado cuando ha ocurrido afección crónica en este segmento.⁷² Debido a la heterogeneidad en la localización y a la afección segmentaria en la EC, no existen lineamientos de vigilancia estandarizados. En ausencia de lineamientos, el paradigma de vigilancia endoscópica descrita para la CU puede aplicarse a la EC del colon. Sin embargo, la formación de estenosis puede interferir con la vigilancia colonoscópica adecuada.

Enfermedad inflamatoria intestinal y embarazo

Aunque la fertilidad suele ser normal tanto en hombres como en mujeres con EIII, existe una correlación inversa entre la actividad de la enfermedad y la libido, y una relación directa entre la actividad de la enfermedad y las alteraciones menstruales. Como ya se mencionó las alteraciones en los espermatozoides y la malabsorción de folatos son complicaciones que se relacionan con el uso de sulfasalazina.

Las mujeres con EIII activa tienen mayor riesgo de pérdidas fetales. Sin embargo, cuando se controla la actividad de la enfermedad la evolución del embarazo no difiere en mucho de la evolución en la población general.⁷⁵ La mejor manera de asegurar una evolución fetal normal es intentar la concepción cuando la enfermedad está bajo control, tratar la actividad en forma agresiva durante el embarazo y mantener la salud de la madre. Los aminosalicilatos, los esteroides y los inmunomoduladores son seguros durante el embarazo y la lactancia,⁷⁶ y pueden emplearse cuando se requieren para mantener el bienestar materno. Debido al riesgo que constituye una recaída de EIII, ni el tratamiento agudo ni el de mantenimiento deben suspenderse durante o después del embarazo. Es indispensable atender el estado nutricional de la madre durante todo el embarazo, así como cubrir las mayores demandas nutricionales durante la lactancia. Los neonatos nacidos de madres que han recibido dosis altas de esteroides deben ser vigilados por la posibilidad de supresión adrenal.

Pronóstico y conclusiones

El diagnóstico y tratamiento de la EIII pone en juego la experiencia y perseverancia del clínico para guiar a los pacientes durante la enfermedad crónica. Es importante reconocer las preocupaciones, percepciones y emociones de los pacientes y familiares que se enfrentan a una enfermedad médicamente incurable, limitante desde el punto de vista social y potencialmente desfigurante. En ausencia de una etiología conocida o curación, el tratamiento médico suele ser eficaz y las técnicas quirúrgicas han mejorado a tal grado que puede preservarse la longevidad y calidad de vida de los pacientes. La expectativa de vida de los enfermos con EIII no fulminante no difiere de la de la población general.

Con paciencia, empatía y optimismo, los clínicos pueden hacer mucho para ayudar a los pacientes y familiares a manejar sus preocupaciones y a evitar las creencias equivocadas respecto a la psicopatología de estas enfermedades.

Información adicional

Puede obtenerse información adicional y apoyo en relación con las EIII a través de organizaciones como la *Crohn and Colitis Foundation of America* (<http://www.ccfa.org>), la *Crohn and Colitis Foundation of Canada* (<http://www.ccfc.ca>), el *American College of Gastroenterology* (<http://www.acg.gi.org>), la *American Gastroenterological Association* (<http://www.gastro.org>) y el *National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases* (<http://www.niddk.nih.gov>).

Reconocimientos

Figura 4 Tom Moore.

Bibliografía

1. Fiocchi C: Inflammatory bowel disease: etiology and pathogenesis. *Gastroenterology* 115:182, 1998
2. Logan RF: Inflammatory bowel disease incidence: up, down or unchanged? *Gut* 42: 309, 1998
3. Koutroubakis I, Menousos ON, Meuwissen SG, et al: Environmental risk factors in inflammatory bowel disease. *Hepatology* 43:381, 1996 [PMID 8714231]

4. Sartor RB: Review article: Role of the enteric microflora in the pathogenesis of intestinal inflammation and arthritis. *Aliment Pharmacol Ther* 11(suppl 3):17, 1997
5. Cho JH, Brant SR: Genetics and genetic markers in inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol* 14:283, 1998
6. Cottone M, Brignola C, Rosselli M, et al: Relationship between site of disease and familial occurrence in Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 42:129, 1997 [PMID 9009127]
7. Thomas GA, Rhodes J, Green JT: Inflammatory bowel disease and smoking: a review. *Am J Gastroenterol* 93:144, 1998 [PMID 9468230]
8. MacDermott RP, Sanderson IR, Reinecker HC: The central role of chemokines (chemotactic cytokines) in the immunopathogenesis of ulcerative colitis and Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 4:54, 1998 [PMID 9552229]
9. Targan SR: The utility of ANCA and ASCA in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 5:61, 1999
10. MacDermott RP: Lack of current clinical value of serological testing in the evaluation of patients with IBD. *Inflamm Bowel Dis* 5:64, 1999
11. Langholz E, Munkholm P, Davidsen M, et al: Changes in extent of ulcerative colitis: a study on the course and prognostic factors. *Scand J Gastroenterol* 31:260, 1996 [PMID 8833356]
12. Hanauer SB: Measurement of disease activity. *Inflammatory Bowel Disease: From Bench to Bedside*. Targan SR, Shanahan F, Eds. Williams & Wilkins, Baltimore, 1994, p 429
13. Hanauer SB: Review articles: drug therapy: inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 334:841, 1996
14. Schumacher G, Sandstedt B, Kollberg B: A prospective study of first attacks of inflammatory bowel disease and infectious colitis: clinical findings and early diagnosis. *Scand J Gastroenterol* 29:265, 1994 [PMID 8209188]
15. Stein RB, Hanauer SB: Life-threatening complications of IBD: How to handle fulminant colitis and toxic megacolon. *J Crit Illness* 13:518, 1998

16. Kornbluth A, Sachar DB: Ulcerative colitis practice guidelines in adults. American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. Am J Gastroenterol 92:204, 1997
17. Hanauer SB, Meyers S: Management of Crohn's disease in adults. Am J Gastroenterol 92:559, 1997 [PMID 9128300]
18. Farmer RG, Easley KA, Rankin GB: Clinical patterns, natural history, and progression of ulcerative colitis: a long-term follow-up of 1116 patients. Dig Dis Sci 38:1137, 1993 [PMID 8508710]
19. Sachar DB, Subramani K, Mauer K, et al: Patterns of postoperative recurrence in fistulizing and stenotic Crohn's disease: a retrospective cohort study of 71 patients. J Clin Gastroenterol 22:114, 1996 [PMID 8742649]
20. Irvine EJ: Quality of life issues in patients with inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterol 92(12 suppl):18S, 1997
21. Miner PB Jr: Factors influencing the relapse of patients with inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterol 92(12 suppl):1S, 1997
22. Sutherland L, Roth D, Beck P, et al: Oral 5-aminosalicylic acid for maintaining remission in ulcerative colitis (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2, 1999. Oxford: Update Software
23. Sutherland L, Roth D, Beck P, et al: Oral 5-aminosalicylic acid for inducing remission in ulcerative colitis (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2, 1999. Oxford: Update Software
24. Camma C, Giunta M, Rosselli M, et al: Mesalamine in the maintenance treatment of Crohn's disease: a meta-analysis adjusted for confounding variables. Gastroenterology 113:1465, 1997 [PMID 9352848]
25. Greenfield SM, Pouchard NA, Teare JP, et al: Review article: the mode of action of the aminosalicylates in inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther 7:369, 1993 [PMID 8105984]
26. Wikberg M, Ulmius J, Ragnarsson G: Review article: Targeted drug delivery in treatment of intestinal diseases. Aliment Pharmacol Ther 11(suppl 3):109, 1997
27. Wahl C, Liptay S, Adler G, et al: Sulfasalazine: a potent and specific inhibitor of nuclear factor kappa B. J Clin Invest 101:1163, 1998 [PMID 9486988]

28. Walker AM, Szneke P, Bianchi LA, et al: 5-Aminosalicylates, sulfasalazine, steroid use, and complications in patients with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 92:816, 1997 [PMID 9149192]
29. Marshall JK, Irvine EJ: Rectal aminosalicylate therapy for distal ulcerative colitis: a meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 9:293, 1995 [PMID 7654892]
30. Steinhart AH, Ewe K, Griffiths AM, et al: Corticosteroids for maintaining remission of Crohn's disease (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2, 1999. Oxford: Update Software
31. Sandborn WJ: A review of immune modifier therapy for inflammatory bowel disease: azathioprine, 6-mercaptopurine, cyclosporine, and methotrexate. *Am J Gastroenterol* 91:423, 1996
32. Langford CA, Klippel JH, Balow JE, et al: Use of cytotoxic agents and cyclosporine in the treatment of autoimmune disease. Part 2: Inflammatory bowel disease, systemic vasculitis, and therapeutic toxicity. *Ann Intern Med* 129:49, 1998
33. Ramsey-Goldman R, Schilling E: Immunosuppressive drug use during pregnancy. *Rheum Dis Clin North Am* 23:149, 1997 [PMID 9031380]
34. Pearson DC, May GR, Fick G, et al: Azathioprine for maintaining remission of Crohn's disease (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2, 1999. Oxford: Update Software
35. Sandborn W, Sutherland L, Pearson D, et al: Azathioprine or 6-mercaptopurine for inducing remission of Crohn's disease (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2, 1999. Oxford: Update Software
36. Kornbluth A, Present DH, Lichtiger S, et al: Cyclosporin for severe ulcerative colitis: a user's guide. *Am J Gastroenterol* 92:1424, 1997 [PMID 9317057]
37. Egan LJ, Sandborn WJ: Methotrexate for inflammatory bowel disease: pharmacology and preliminary results. *Mayo Clin Proc* 71:69, 1996 [PMID 8538238]
38. Feagan BG, Rochon J, Fedorak RN, et al: Methotrexate for the treatment of Crohn's disease. The North American Crohn's Study Group Investigators. *N Engl J Med* 332:292, 1995

39. Marion JF, Present DH: The modern medical management of acute, severe ulcerative colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 9:831, 1997 [PMID 9355778]
40. Sandborn W: Pouchitis: definition, risk factors, frequency, natural history, classification, and public health perspectives. *Trends in Inflammatory Bowel Disease Therapy* 1996. McLeod RS, Ed. Kluwer Academic, Dordrecht, Netherlands, 1997, p 51
41. Colombel JF, Lemann M, Cassagnou M, et al: A controlled trial comparing ciprofloxacin with mesalazine for the treatment of active Crohn's disease. *Groupe d'Etudes Therapeutiques des Affections Inflammatoires Digestives (GETAID). Am J Gastroenterol* 94:674, 1999
42. Greenbloom SL, Steinhart AH, Greenberg GR: Combination ciprofloxacin and metronidazole for active Crohn's disease. *Can J Gastroenterol* 12:53, 1998 [PMID 9544412]
43. Sands BE: Biologic therapy for inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 3:95, 1997
44. Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ, et al: A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. *Crohn's Disease cA2 Study Group. N Engl J Med* 337:1029, 1997
45. Present DH, Rutgeerts P, Targan S, et al: Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med* 340:1398, 1999 [PMID 10228190]
46. Korzenik JR: IBD: a vascular disorder? The case for heparin therapy. *Inflamm Bowel Dis* 3:87, 1997
47. Hunter JO: Nutritional factors in inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 10:235, 1998
48. Loeschke K, Ueberschaer B, Pietsch A, et al: n-3 fatty acids only delay early relapse of ulcerative colitis in remission. *Dig Dis Sci* 41:2087, 1996 [PMID 8888725]
49. Belluzzi A, Brignola C, Campieri M, et al: Effect of an enteric-coated fish-oil preparation on relapses in Crohn's disease. *N Engl J Med* 334:1557, 1996 [PMID 8628335]
50. Hodgson HJ: Keeping Crohn's disease quiet. *N Engl J Med* 334:1599, 1996

51. Hilsden RJ, Scott CM, Verhoef MJ: Complementary medicine use by patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 93:697, 1998 [PMID 9625111]
52. Urayama S, Chang EB: Mechanisms and treatment of diarrhea in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis* 3:114, 1997
53. Hamilton FA: Non-narcotic analgesics: renal and gastrointestinal considerations. *Am J Med* 105:1S, 1998
54. Marshall JK, Irvine EJ: Rectal corticosteroids versus alternative treatments in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut* 40:775, 1997 [PMID 9245932]
55. Gionchetti P, Rizzello F, Venturi A, et al: Comparison of oral with rectal mesalazine in the treatment of ulcerative proctitis. *Dis Colon Rectum* 41:93, 1998 [PMID 9510317]
56. Safdi M, DeMicco M, Sninsky C, et al: A double-blind comparison of oral versus rectal mesalamine versus combination therapy in the treatment of distal ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 92:1867, 1997 [PMID 9382054]
57. d'Albasio G, Pacini F, Camari E, et al: Combined therapy with 5-aminosalicylic acid tablets and enemas for maintaining remission in ulcerative colitis: a randomized double-blind study. *Am J Gastroenterol* 92:1143, 1997 [PMID 9219787]
58. Ziegler R, Kasperk C: Glucocorticoid-induced osteoporosis: prevention and treatment. *Steroids* 63:344, 1998 [PMID 9618799]
59. Travis SP, Farrant JM, Nolan DJ, et al: Predicting outcome in severe ulcerative colitis. *Gut* 38:905, 1996 [PMID 8984031]
60. Sandborn WJ: Azathioprine: state of the art in inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol Suppl* 225:92, 1998
61. Sheth SG, LaMont JT: Toxic megacolon. *Lancet* 351:509, 1998 [PMID 9482465]
62. Meagher AP, Farouk R, Dozois RR, et al: J ileal pouch-anal anastomosis for chronic ulcerative colitis: complications and long-term outcome in 1310 patients. *Br J Surg* 85:800, 1998 [PMID 9667712]
63. Wagtmans MJ, Verspaget HW, Lamers CB, et al: Clinical aspects of Crohn's disease of the upper gastrointestinal tract: a comparison with distal Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 92:1467, 1997 [PMID 9317064]

64. Munkholm P, Langholz E, Davidsen M, et al: Frequency of glucocorticoid resistance and dependency in Crohn's disease. *Gut* 35:360, 1994 [PMID 8150347]
65. Leiper K, London I, Rhodes JM: Adjuvant post-operative therapy. *Baillieres Clin Gastroenterol* 12:179, 1998 [PMID 9704162]
66. Rutgeerts P, Hiele M, Geboes K, et al: Controlled trial of metronidazole treatment for prevention of Crohn's recurrence after ileal resection. *Gastroenterology* 108:1617, 1995 [PMID 7768364]
67. Korelitz B, Hanauer S, Rutgeerts P, et al: Post-operative prophylaxis with 6-MP, 5-ASA or placebo in Crohn's disease: a 2-year multicenter trial. *Gastroenterology* 114:A1011, 1998
68. Andreassen H, Rungby J, Dahlerup JF, et al: Inflammatory bowel disease and osteoporosis. *Scand J Gastroenterol* 32:1247, 1997 [PMID 9438324]
69. Balan V, LaRusso NF: Hepatobiliary disease in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* 24:647, 1995 [PMID 8809241]
70. Lamers CB: Treatment of extraintestinal complications of ulcerative colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 9:850, 1997
71. Callen JP: Pyoderma gangrenosum. *Lancet* 351:581, 1998
72. Ekbohm A: Risk factors and distinguishing features of cancer in IBD. *Inflamm Bowel Dis* 4:235, 1998
73. Riddell RH, Goldman H, Ransohoff DF, et al: Dysplasia in inflammatory bowel disease: standardized classification with provisional clinical applications. *Hum Pathol* 14:931, 1983 [PMID 6629368]
74. Bernstein CN: Challenges in designing a randomized trial of surveillance colonoscopy in IBD. *Inflamm Bowel Dis* 4:132, 1998
75. Kornfeld D, Cnattingius S, Ekbohm A: Pregnancy outcomes in women with inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 177:942, 1997 [PMID 9369849]
76. Korelitz BI: Inflammatory bowel disease and pregnancy. *Gastroenterol Clin North Am* 27:213, 1998

Figuras

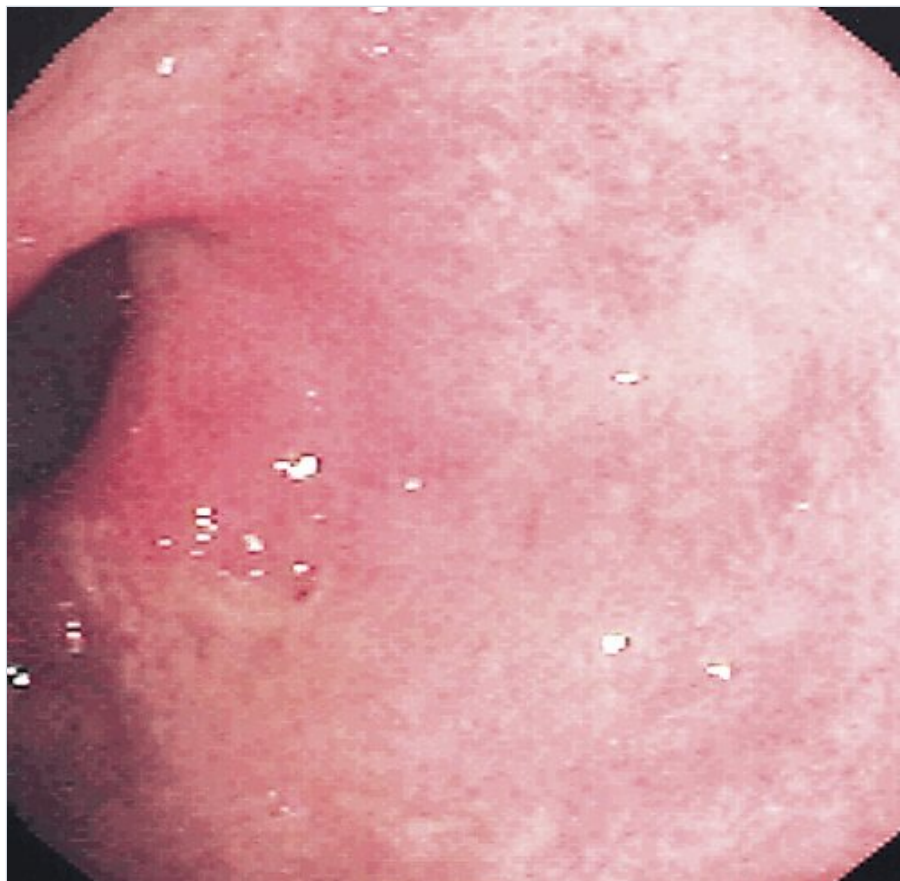


Figura 1a Colitis ulcerativa crónica El espectro endoscópico de la CU incluye (a) edema, eritema y pérdida de la vasculatura de la mucosa, (b) cambios granulares en la mucosa con ulceraciones puntiformes y friabilidad, (c) mucosa regenerada (i.e., cicatrizada) con alteración de la vasculatura, y (d) mucosa regenerada con pseudopólipos inflamatorios típicos.



Figura 1b Colitis ulcerativa crónica El espectro endoscópico de la CU incluye (a) edema, eritema y pérdida de la vasculatura de la mucosa, (b) cambios granulares en la mucosa con ulceraciones puntiformes y friabilidad, (c) mucosa regenerada (i.e., cicatrizada) con alteración de la vasculatura, y (d) mucosa regenerada con pseudopólipos inflamatorios típicos.

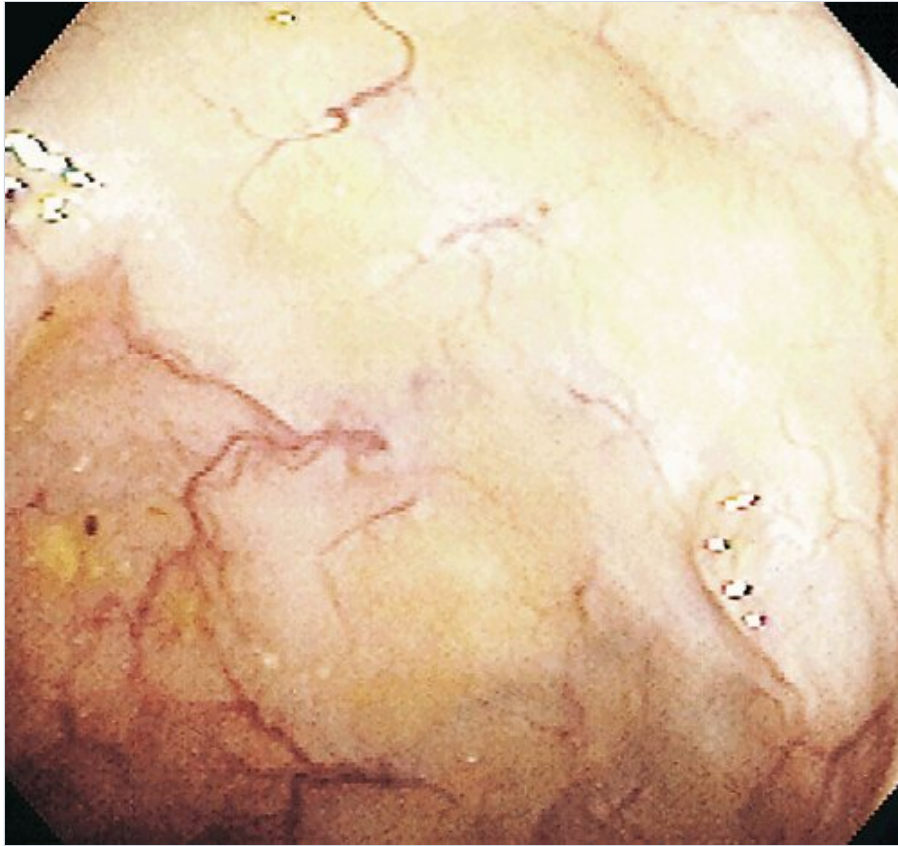


Figura 1c Colitis ulcerativa crónica El espectro endoscópico de la CU incluye (a) edema, eritema y pérdida de la vasculatura de la mucosa, (b) cambios granulares en la mucosa con ulceraciones puntiformes y friabilidad, (c) mucosa regenerada (i.e., cicatrizada) con alteración de la vasculatura, y (d) mucosa regenerada con pseudopólipos inflamatorios típicos.

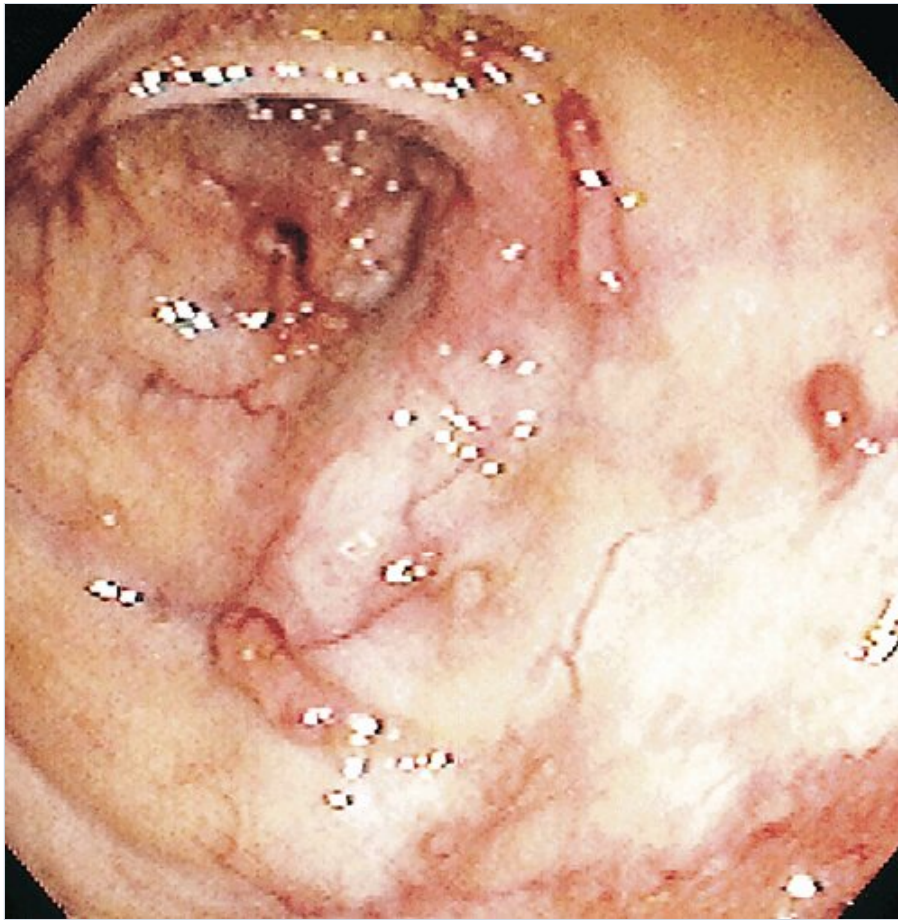


Figura 1d Colitis ulcerativa crónica El espectro endoscópico de la CU incluye (a) edema, eritema y pérdida de la vasculatura de la mucosa, (b) cambios granulares en la mucosa con ulceraciones puntiformes y friabilidad, (c) mucosa regenerada (i.e., cicatrizada) con alteración de la vasculatura, y (d) mucosa regenerada con pseudopólipos inflamatorios típicos.



Figura 2 Radiología en la colitis ulcerativa En esta radiografía con contraste-aire de un paciente con CU el patrón de la mucosa es granular, con pérdida de las haustras normales en forma continua y difusa.

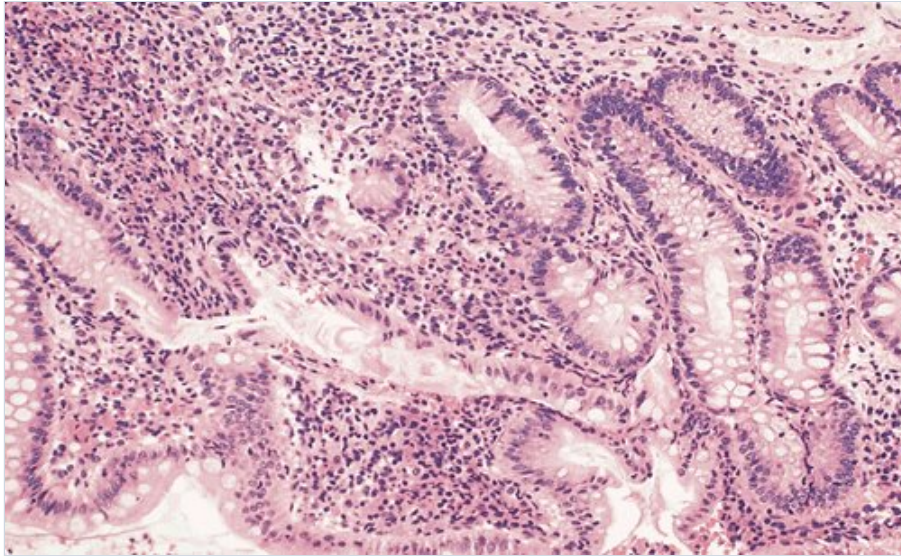


Figura 3a Cambios patológicos en la colitis ulcerativa Los cambios patológicos en la CU incluyen (a) inflamación superficial aguda con distorsión de la arquitectura normal de las criptas, (b) abscesos en las criptas y (c) colitis quiescente sin inflamación aguda pero con alteraciones en la arquitectura de las criptas (criptas anormales ramificadas).

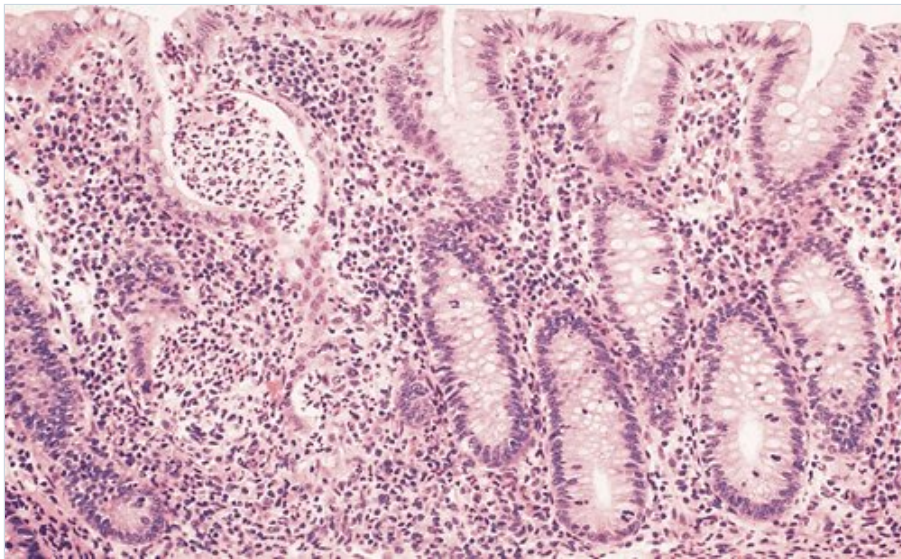


Figura 3b Cambios patológicos en la colitis ulcerativa Los cambios patológicos en la CU incluyen (a) inflamación superficial aguda con distorsión de la arquitectura normal de las criptas, (b) abscesos en las criptas y (c) colitis quiescente sin inflamación aguda pero con alteraciones en la arquitectura de las criptas (criptas anormales ramificadas).

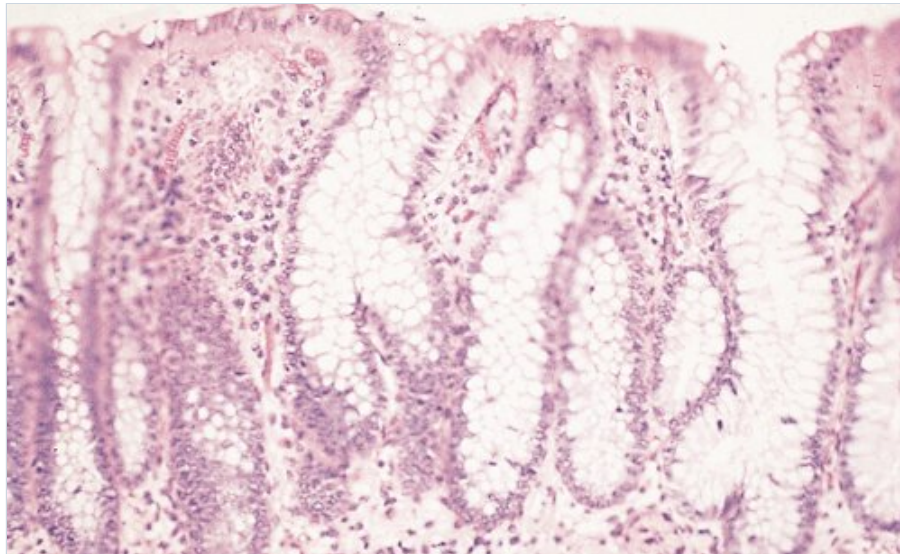


Figura 3c Cambios patológicos en la colitis ulcerativa Los cambios patológicos en la CU incluyen (a) inflamación superficial aguda con distorsión de la arquitectura normal de las criptas, (b) abscesos en las criptas y (c) colitis quiescente sin inflamación aguda pero con alteraciones en la arquitectura de las criptas (criptas anormales ramificadas).

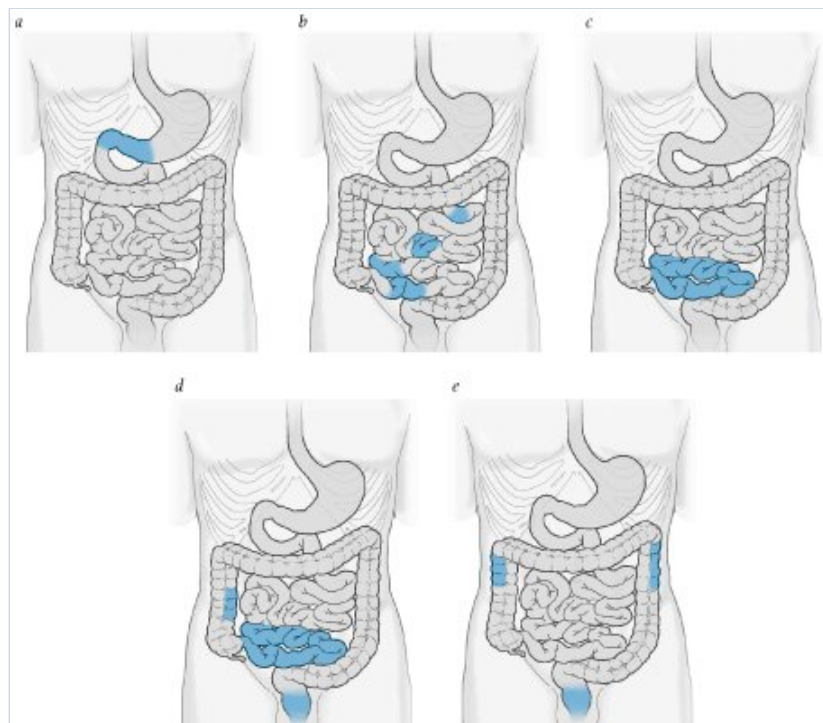


Figura 4 Afección clínica en la enfermedad de Crohn El espectro de presentación de la EC incluye (a) gastroenterocolitis (7 por ciento de los pacientes), (b, c) yeyunoileítis e ileítis (33 por ciento de los pacientes), (d) ileocolitis (45 por ciento de los pacientes) y (e) colitis (15 por ciento de los pacientes).

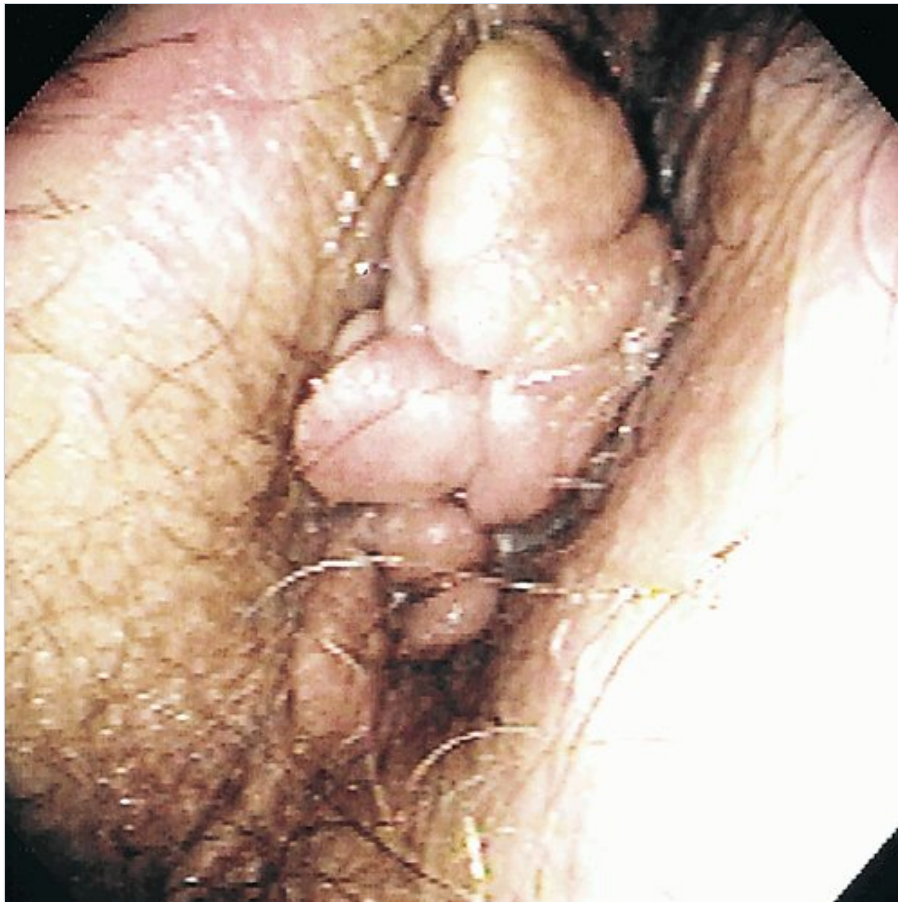


Figura 5 Cambios perianales en la enfermedad de Crohn El pliegue cutáneo típico en la EC difiere del pliegue hemorroidal clásico.

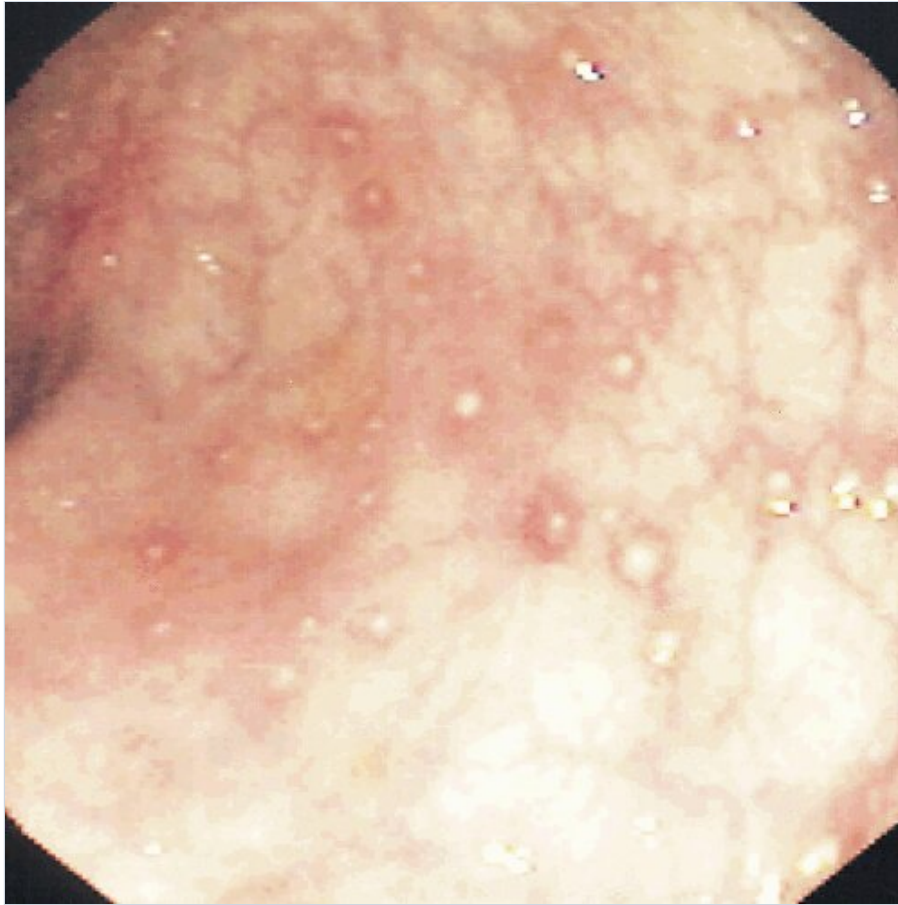


Figura 6a Endoscopia en la enfermedad de Crohn El espectro endoscópico de la EC incluye (a) ulceraciones aftosas entre mucosa colónica con vasculatura normal, (b) úlceras en sacabocado más profundas en la mucosa ileal, (c) una úlcera colónica lineal, (d) ulceraciones colónicas profundas que forman una estenosis.

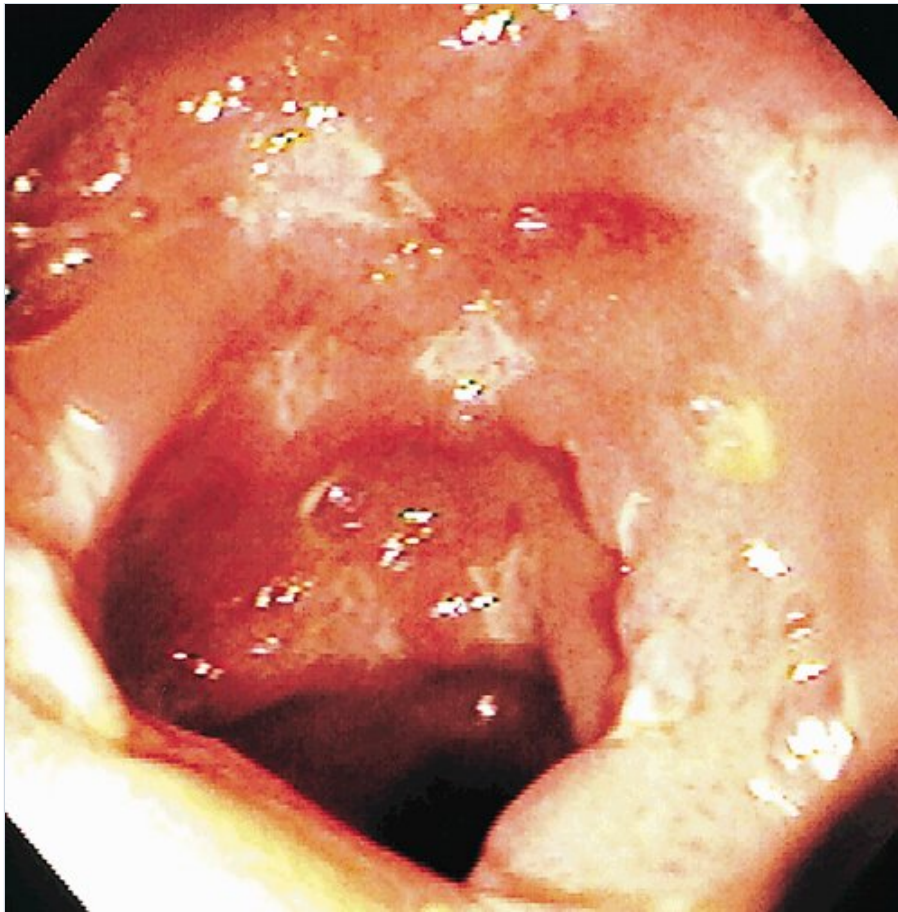


Figura 6b Endoscopia en la enfermedad de Crohn El espectro endoscópico de la EC incluye (a) ulceraciones aftosas entre mucosa colónica con vasculatura normal, (b) úlceras en sacabocado más profundas en la mucosa ileal, (c) una úlcera colónica lineal, (d) ulceraciones colónicas profundas que forman una estenosis.

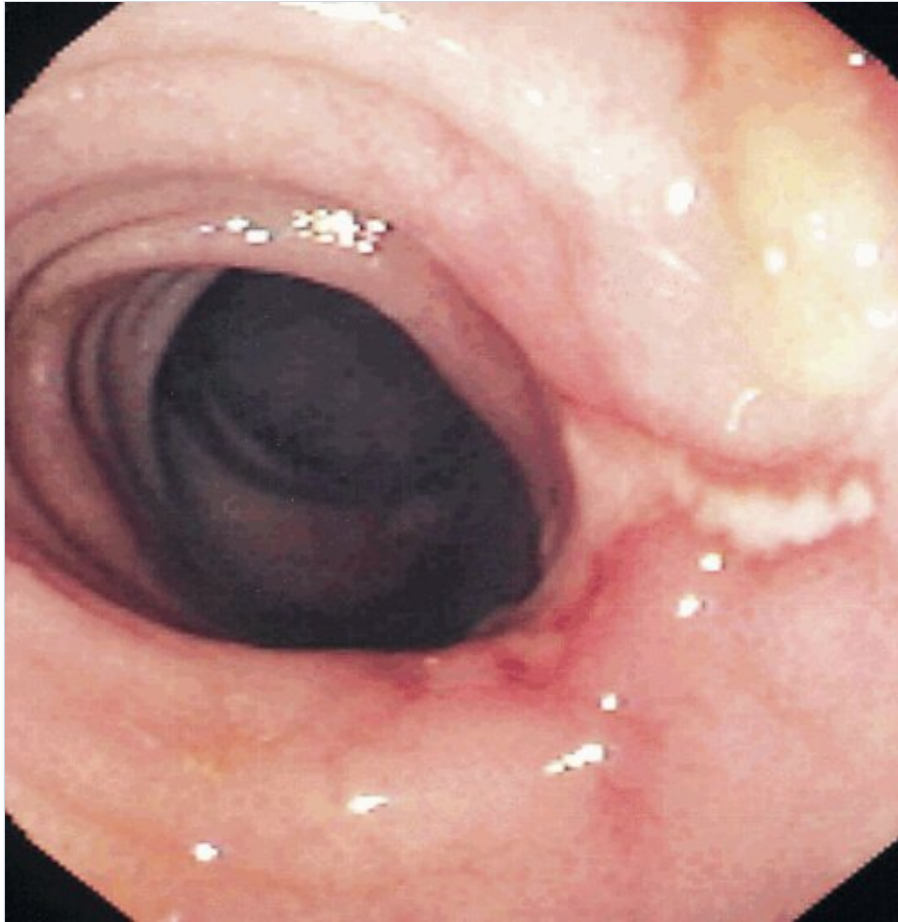


Figura 6c Endoscopia en la enfermedad de Crohn El espectro endoscópico de la EC incluye (a) ulceraciones aftosas entre mucosa colónica con vasculatura normal, (b) úlceras en sacabocado más profundas en la mucosa ileal, (c) una úlcera colónica lineal, (d) ulceraciones colónicas profundas que forman una estenosis.

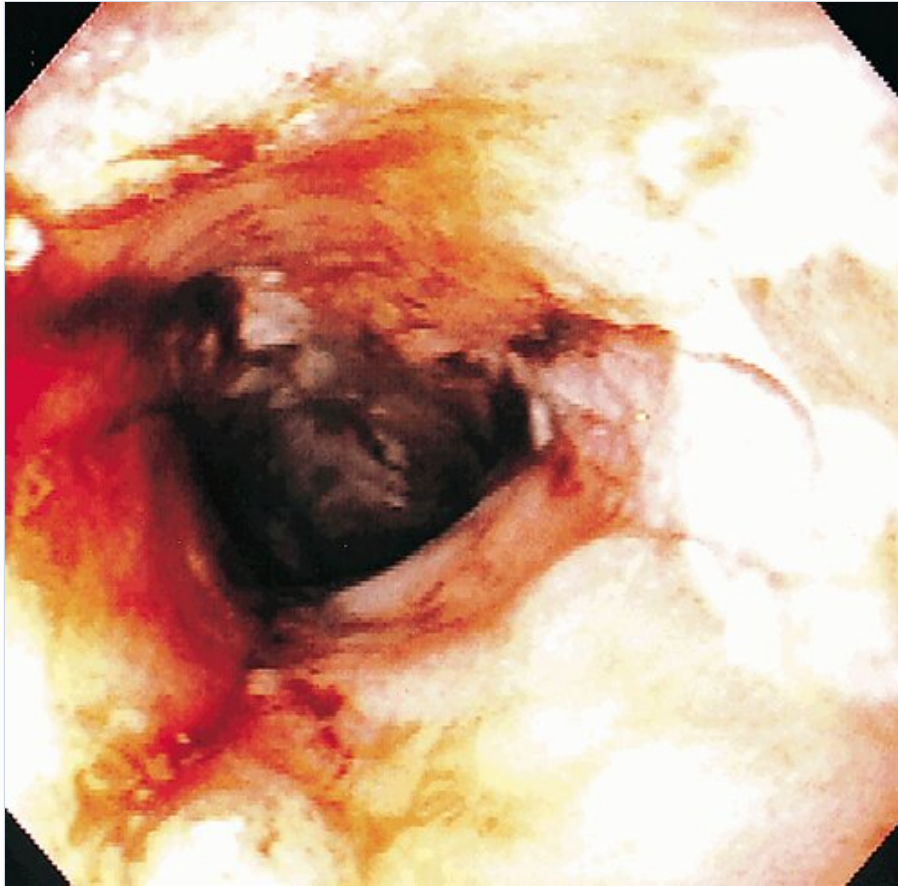


Figura 6d Endoscopia en la enfermedad de Crohn El espectro endoscópico de la EC incluye (a) ulceraciones aftosas entre mucosa colónica con vasculatura normal, (b) úlceras en sacabocado más profundas en la mucosa ileal, (c) una úlcera colónica lineal, (d) ulceraciones colónicas profundas que forman una estenosis.

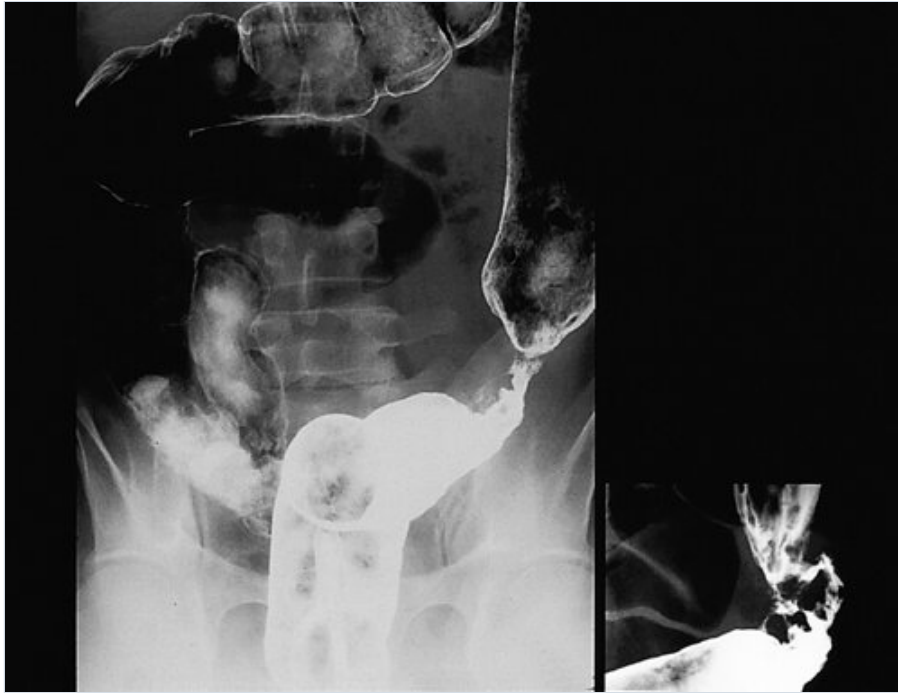


Figura 7 Radiología en la enfermedad de Crohn En esta radiografía de contraste-aire de EC del colon puede observarse una estenosis focal (amplificada en el cuadro derecho).

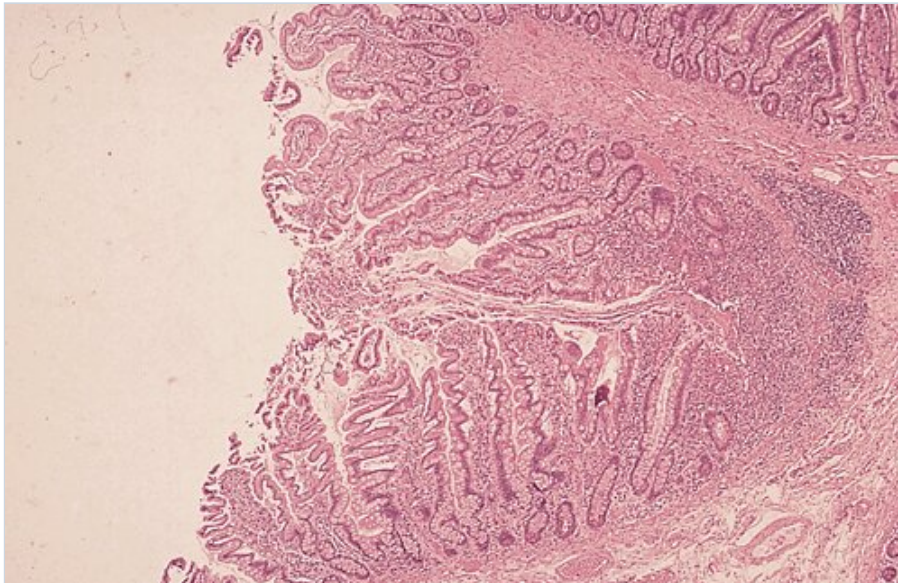


Figura 8a Cambios patológicos en la enfermedad de Crohn Los cambios patológicos en la EC incluyen (a) ulceraciones aftosas ileales sobre un agregado linfoide y (b) úlceras colónicas focales con granulomas no caseosos en el tejido linfoide.

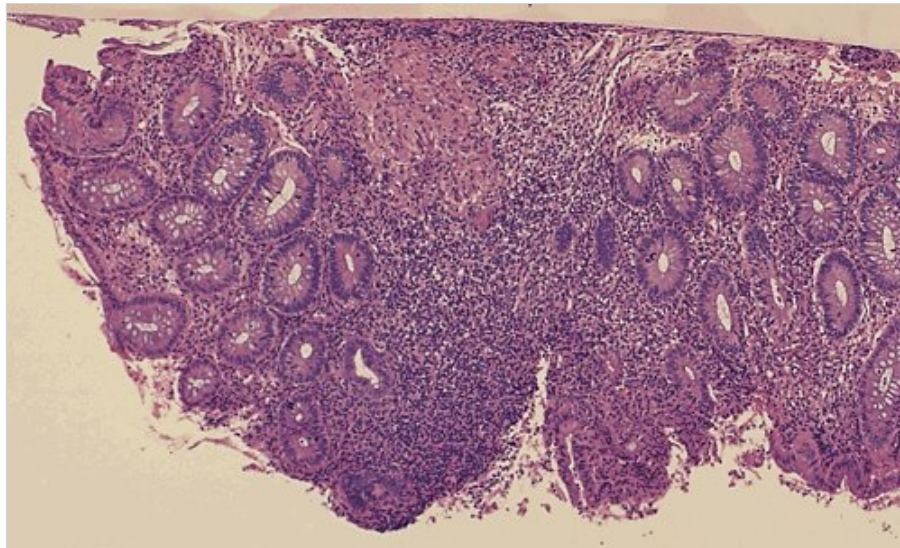


Figura 8b Cambios patológicos en la enfermedad de Crohn Los cambios patológicos en la EC incluyen (a) ulceraciones aftosas ileales sobre un agregado linfóide y (b) úlceras colónicas focales con granulomas no caseosos en el tejido linfóide.

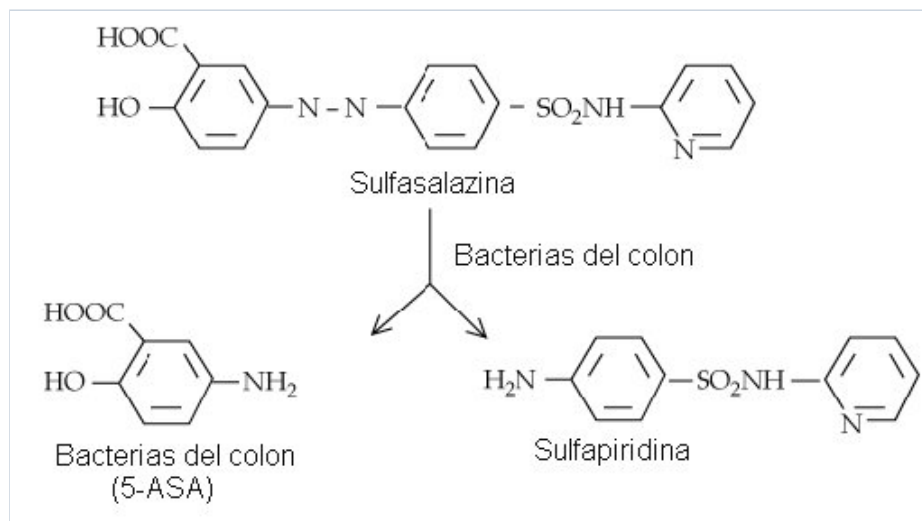


Figura 9 Estructura de la sulfasalazina La sulfasalazina está compuesta de sulfapiridina y ácido 5-aminosalicílico (mesalamina), unidos por un enlace azo.

V ENFERMEDADES DEL PANCREAS

DR. HARVEY S. YOUNG

Pancreatitis aguda

La pancreatitis aguda, según se define en la clasificación de Marsella-Roma, es un padecimiento inflamatorio del páncreas en el que la función pancreática sólo se restablece si se corrige la causa primaria del evento agudo.¹

ETIOLOGIA

Causas frecuentes

La litiasis vesicular y el abuso de alcohol son los factores etiológicos en el 60 a 80 por ciento de los pacientes con pancreatitis aguda. Se piensa que los cálculos vesiculares causan pancreatitis por obstrucción temporal a nivel del ámpula de Vater, que provoca hipertensión en los conductos pancreáticos. Sin embargo, aún no se conoce el evento inicial específico que causa la inflamación pancreática. Al parecer los cálculos pequeños pueden provocar episodios recurrentes de pancreatitis aguda, pero rara vez pancreatitis crónica. La mayoría de los pacientes que presentan un primer episodio de pancreatitis alcohólica aguda tienen daño funcional permanente del páncreas,³ y es típico que sus síntomas evolucionen a una pancreatitis crónica. Sin embargo, se ha descrito la pancreatitis aguda recurrente secundaria a abuso de alcohol y que no progresa.³ Aunque la pancreatitis alcohólica aguda suele asociarse con la ingestión crónica de alcohol, también se ha notificado pancreatitis aguda después de un episodio de ingestión intensa.⁴

En alrededor del 30 por ciento de los pacientes con pancreatitis aguda se desconoce la causa.⁵ Estudios recientes sugieren que la microlitiasis oculta puede ser la causa de la pancreatitis hasta en el 75 por ciento de estos pacientes.^{5,6} El diagnóstico se realiza examinando la bilis colectada por drenaje duodenal o por colangiopancreatografía endoscópica retrógrada (CPER).

Causas poco frecuentes

Numerosos padecimientos pueden clasificarse como causas poco frecuentes de pancreatitis [ver tabla 1]. Además de la coledocolitiasis, se piensa que varios padecimientos provocan pancreatitis por obstrucción del conducto pancreático, incluyendo los tumores pancreáticos o del ámpula, el coledocoele, la presencia de cuerpos extraños, la disfunción del esfínter de Oddi y el páncreas hendido.

Tabla 1 Causas de Pancreatitis aguda

Causas frecuentes

- Alcoholismo
- Colelitiasis
- Otras etiologías (idiopática)

Causas poco frecuentes

- Causas obstructivas
 - Tumores ampulares o pancreáticos
 - Parásitos o cuerpos extraños que obstruyen el ámpula de Vater
 - Páncreas hendido con obstrucción del conducto
 - Vasculitis accesorio
 - Colecocoele
 - Divertículo duodenal periampular
 - Esfínter de Oddi hipertenso
 - Obstrucción del asa duodenal
- Causas metabólicas
 - Hipertrigliceridemia
 - Hiperparatiroidismo
- Medicamentos*
 - Azatioprina/ 6-mercaptopurina, cimetidina, citarabina dideoxicitidina, estrógenos, furosemide, metildopa, metronidazol, nitrofurantoína, pentamidina, isetionato hidrocloreto de ranitidina, sulfonamidas, sulindac, tetraciclinas
- Toxinas
 - Alcohol metílico
 - Veneno de alacrán
 - Insecticidas órganofosforados
- Traumatismos
 - Accidentes
 - Trauma contuso abdominal
 - Iatrogénicos
 - Posoperatorio, colangiopancreatografía endoscópica retrógrada (CPER), esfinterotomía endoscópica, manometría del esfínter de Oddi

Daño vascular

- Isquemia
 - Hipoperfusión (v.gr., poscirugía cardíaca)
- Embolia aterosclerótica
- Vasculitis
 - Lupus eritematoso generalizado, poliarteritis nodosa, hipertensión maligna

Infección

- Parasitaria
 - Ascariasis, clonorchiasis
- Viral
 - Parotiditis, rubeola, virus coxsackie B, ecovirus, adenovirus, citomegalovirus, varicela, virus Epstein-Barr, virus de inmunodeficiencia humana, hepatitis A, hepatitis B, hepatitis no A no B
- Bacteriana
 - *Mycoplasma*, *Campylobacter jejuni*, tuberculosis, *Legionella*, leptospirosis

Causas Diversas

- Úlcera péptica penetrante
- Enfermedad de Crohn del duodeno
- Asociada a embarazo
- Asociada a trastornos pediátricos (v.gr. síndrome de Reye, fibrosis quística)

Causas hereditarias

* La incidencia de pancreatitis inducida por medicamentos es muy baja, con excepción de que puede

desarrollarse en el 3 a 5% de los pacientes tratados con azatioprina o 6-mercaptopurina.

El páncreas hendido (*divisum*), es la alteración congénita más frecuente y ocurre cuando las porciones ventral y dorsal de este órgano no se fusionan durante la embriogénesis. Este trastorno puede causar pancreatitis aguda si el ámpula de Vater se vuelve estenótica, y la pancreatitis aguda progresará a crónica si no se corrige la obstrucción. El páncreas hendido, que se identifica en cinco a 10 por ciento de los pacientes sometidos a CPER, quizá no significa per se un mayor riesgo de pancreatitis aguda, aunque este punto sigue siendo motivo de controversia.⁷

Entre las alteraciones metabólicas que se asocian con pancreatitis se incluyen la hipertrigliceridemia y el hiperparatiroidismo. La hipertrigliceridemia es una causa bien establecida de pancreatitis aguda, pero su mecanismo patogénico se desconoce. Alrededor del 25 por ciento de los pacientes con pancreatitis aguda tienen hiperlipoproteinemia, y la mayoría de estos tienen también antecedente de dolor abdominal severo. Cuando la hiperlipoproteinemia se asocia con pancreatitis aguda los niveles séricos de triglicéridos suelen estar por arriba de 1,000 mg/dl.⁸ Existen quilomicronemia e hiperbetalipoproteinemia durante los ataques agudos, y los niveles de colesterol sérico son normales o están ligeramente aumentados. La hiperlipoproteinemia tipo V es la forma más frecuente asociada a pancreatitis, pero también se han notificado casos con hiperlipoproteinemia tipos I y IV y pancreatitis. La corrección de los niveles séricos de lípidos puede evitar episodios subsecuentes.⁹

Se ha notificado que en el hiperparatiroidismo, cuando existe hipercalcemia moderada a severa, se provoca pancreatitis. La incidencia de pancreatitis varía de 1.5 a 1.9 por ciento en pacientes con hiperparatiroidismo. Sin embargo, la relación causal aún es motivo de discusión,^{10,11} aunque se ha reportado pancreatitis aguda secundaria a sobredosis inadvertida de calcio o vitamina D.¹²

Varios medicamentos parecen precipitar la pancreatitis aguda, aunque las evidencias al respecto son escasas y aún no se define por completo una relación causal entre ningún medicamento y la pancreatitis aguda.^{13,14}

Se sabe que algunas toxinas, como los insecticidas organofosforados y los venenos de varias especies de alacrán de Centro y Sudamérica causan pancreatitis por hiperestimulación del páncreas a través de un mecanismo colinérgico.^{15,16} El metanol provoca pancreatitis hemorrágica en forma dependiente de la dosis.¹⁷

La pancreatitis aguda inducida por traumatismos suele asociarse con lesiones contusas, más que penetrantes, de la porción superior del abdomen.¹⁸ Las lesiones suelen ocurrir en la porción media del cuerpo del páncreas, en donde éste es comprimido contra la columna vertebral.

La pancreatitis iatrogénica tiene varias etiologías. Se desarrolla pancreatitis crónica en el uno a dos por ciento de los pacientes sometidos a CPER.^{19,20} Los pacientes a quienes se realiza manometría del esfínter de Oddi también tienen riesgo de sufrir pancreatitis posoperatoria,²³ que suele ser leve y autolimitada. La pancreatitis posoperatoria es rara y suele observarse después de cirugía pancreatobiliar.^{22,23} También se ha descrito lesión isquémica causada por hipoperfusión del páncreas después de cirugías cardíacas.²⁴ Se desarrolla pancreatitis aguda en el uno a siete por ciento de los pacientes sometidos a trasplante renal, cardíaco o cardiopulmonar.^{25,26}

Se ha notificado pancreatitis aguda aparentemente causada por vasculitis en pacientes con lupus eritematoso generalizado (LEG), poliarteritis nodosa y enfermedad mixta del tejido conjuntivo.²⁷⁻³⁰

Muchos organismos virales y bacterianos se han asociado con pancreatitis aguda [ver tabla 1], pero la evidencia de la mayoría de estas asociaciones es indirecta. Se ha descrito pancreatitis en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA)³¹⁻³³, que puede ser causada por diversos agentes infecciosos o medicamentos. Las enfermedades parasitarias como la ascariasis y la clonorchiasis pueden causar pancreatitis por obstrucción del orificio ampular. En las áreas endémicas, ocurre infestación por *Ascaris* en el 23 por ciento de los casos de pancreatitis aguda.³⁴

PATOGENIA

En la actualidad la autodigestión pancreática es la explicación más aceptada para la patogenia de la pancreatitis aguda. Se supone que las enzimas proteolíticas, que en condiciones normales se secretan como proenzimas inactivas por el páncreas, son activadas en forma prematura en este órgano en lugar de en la luz intestinal. En un modelo animal se encontró que la secreción de enzimas digestivas de las células acinares estaba bloqueada.³⁵ Esto causaba acúmulo intracelular de gránulos de zimógeno que contenían proenzimas inactivas, y la fusión de los gránulos de zimógeno con lisosomas dentro de vacuolas de gran tamaño. La catepsina B (una enzima lisosómica) activaba el tripsinógeno a tripsina, y después la tripsina convertía otras proenzimas a su forma activa. La liberación intracelular de estas enzimas activas causaba daño celular. Sin embargo, aún se desconoce el evento desencadenante en la pancreatitis humana.

Sin importar el mecanismo inicial, los cambios patológicos siguen una secuencia específica [ver figura 1].^{36,37} Ocurre edema intersticial del páncreas, seguido de proteólisis, hemorragia y necrosis grasa del órgano. La activación de la tripsina desencadena la activación de otras proenzimas. Estas enzimas activadas causan diversos cambios patológicos en la pancreatitis aguda: la calicreína aumenta la permeabilidad vascular y produce edema, la quimotripsina causa vasodilatación y aumento en la permeabilidad capilar, que contribuye al estado de choque, la elastasa daña el tejido conjuntivo de la pared vascular y provoca hemorragia, y la lisolecitina, formada a partir de la fosfolipasa, induce daño pancreático y necrosis. En condiciones normales la lipasa se secreta en su forma activa, pero su distribución en el tejido peripancreático y en la circulación sistémica provoca necrosis grasa focal y a distancia.

Figura 1
Fisiopatología de la pancreatitis aguda

MANIFESTACIONES CLINICAS

Por lo menos el 95 por ciento de las personas con pancreatitis aguda refieren dolor muy intenso en la porción media del epigastrio, que en minutos u horas irradia en forma directa hacia la espalda. El dolor no fluctúa y puede durar muchas horas o incluso días, lo que obliga al paciente a consultar a un médico o a acudir a un servicio de urgencias. Alrededor del 75 a 85 por ciento de los pacientes sufre náusea y vómito cuando el dolor es máximo. Suele desarrollarse íleo. Se presenta fiebre en más de la mitad de los pacientes, aunque no suele existir infección demostrable y ocurre estado de choque en casi la mitad de los enfermos. La obnubilación y la psicosis pueden ser los síntomas de presentación, pero también pueden desarrollarse durante la evolución de una pancreatitis severa. El cambio en el estado mental puede deberse a la pancreatitis en sí, pero con más frecuencia es causado por delirium tremens asociado a privación alcohólica.

La mayoría de los pacientes con pancreatitis aguda tienen una evolución benigna, con resolución del dolor en varios días a semanas. La mortalidad de los pacientes con pancreatitis aguda es del uno por ciento. Sin embargo, si se desarrollan complicaciones sistémicas o locales severas, la mortalidad aumenta mucho a pesar del tratamiento agresivo.

DIAGNOSTICO

Examen físico

El paciente suele encontrarse muy enfermo, con dolor intenso y temperatura de alrededor de 38°C (100.4°F). Muchos pacientes encuentran que el sentarse e inclinarse hacia adelante alivia el dolor, al parecer por la participación de estructuras retroperitoneales. La respiración puede ser dolorosa cuando existe derrame pleural y pleuritis. Pueden existir signos de estado de choque, con taquicardia y extremidades frías y húmedas. El abdomen se encuentra distendido y los ruidos abdominales están disminuidos o ausentes por un íleo secundario. Sin embargo, a la palpación el abdomen está suave o con resistencia voluntaria. Si se ha desarrollado pancreatitis hemorrágica el dolor puede ser muy intenso, con resistencia importante e incluso rebote doloroso. En la pancreatitis recurrente puede palparse una masa, que indica la presencia de un pseudoquistes. Debido a que puede desarrollarse hipocalcemia, deben investigarse signos de tetania, aunque la tetania franca es poco frecuente. En ocasiones la pancreatitis hemorrágica severa causa hiperglucemia y coma diabético. En algunos pacientes se presenta ictericia leve como resultado de compresión del colédoco por la cabeza pancreática edematosa. Otros hallazgos poco frecuentes incluyen una coloración azulosa-café en el flanco (signo de Turner) y del área periumbilical (signo de Cullen), que indican hemorragia retroperitoneal, y nódulos cutáneos dolorosos causados por necrosis grasa.

Pruebas de laboratorio de rutina

La cuenta de leucocitos suele estar aumentada entre 10,000 a 30,000 células/mm³, y la velocidad de sedimentación globular (VSG) es de 30 mm/hr o mayor en la mayoría de los pacientes. Al inicio el hematocrito puede estar aumentado por la hemoconcentración; sin embargo, después de la reposición de líquido el hematocrito disminuye, indicando hemorragia o hemólisis. La bilirrubina sérica o la fosfatasa alcalina pueden estar poco elevadas por compresión del colédoco o por el impacto de un cálculo en el mismo. En la pancreatitis moderada a severa es frecuente la hiperglucemia temporal. La presencia de hiperglucemia persistente indica destrucción masiva del tejido pancreático, aunque en pacientes no diabéticos es raro que se desarrolle cetoacidosis. La hipocalcemia es frecuente en la pancreatitis severa. La tetania no es común porque la pérdida de calcio suele ser causada por extravasación de calcio no ionizado unido a albúmina hacia los espacios retroperitoneal o peritoneal inflamados. Se diagnostica hiperlipoproteinemia en un porcentaje significativo de los pacientes con pancreatitis severa, por lo que deben medirse en el suero las concentraciones de lípidos y triglicéridos. Una concentración de triglicéridos de 1,000 mg/dl o más predispone a pancreatitis. Los niveles elevados de lípidos o triglicéridos pueden indicar hiperbetalipoproteinemia o deficiencia de apolipoproteína C-II (apo C-II), que tiene un patrón de herencia autosómico recesivo.³⁸

Pruebas de laboratorio específicas

Amilasa Es característico de la pancreatitis el aumento de la amilasa sérica, aunque éste puede ocurrir en muchos otros padecimientos [ver tabla 2]. Por ejemplo, la hiperamilasemia puede ser el resultado de un aumento en la

concentración de amilasa salival, absorción de amilasa pancreática a través de un intestino lesionado o menor excreción de amilasa sérica por mala función renal. Sin embargo, por lo general es posible distinguir estos trastornos en forma clínica de la pancreatitis aguda. Por otro lado, la concentración normal de amilasa no descarta el diagnóstico de pancreatitis aguda. En el 19 a 32 por ciento de los pacientes con pancreatitis aguda el nivel de amilasa sérica es normal.^{39,40} Si un paciente acude varios días después del episodio agudo puede esperarse que la concentración de amilasa sea normal porque su vida media es de solo 10 horas.

***Tabla 2* Condiciones asociadas con hiperamilasemia**

<i>Condiciones</i>	<i>Tipos de isoamilasa</i>
Páncreas	
• Pancreatitis de cualquier etiología	P
• Carcinoma del páncreas	P
• Obstrucción del drenaje pancreático	P
• Traumatismo	P
◦ Lesión abdominal contusa o penetrante	
◦ Relacionada con CPER	
• Complicaciones de la pancreatitis: pseudoquistes, ascitis o abscesos	
• Estimulación excesiva de secretina, colecistocinina o ambas	P
•	
Glandula salival	P
• Traumatismo	S
• Infección (v.gr., parotiditis)	S
• Radiación	S
• Hiperamilasemia de tipo salival de origen desconocido	S
	P y S
Insuficiencia renal	P
Condiciones intrabdominales (no pancreáticas)	P
• Úlcera péptica perforada	?
• Infarto mesentérico	?
• Obstrucción intestinal	S
• Apendicitis aguda	S
	S
Enfermedad pulmonar	
• Neumonía?	S
• Tuberculosis?	S
• Carcinoma	S
	S
Tumores malignos	
• Ovario	por lo general S
• Próstata	?
• pulmón	P y S
• páncreas	P o S
	?
Diversas	?
• Cetoacidosis diabética	S
• Traumatismo cerebral	S
• Quemaduras por calor	
• Estado posoperatorio	
• Enfermedad prostática?	
• Embarazo	
• Embarazo ectópico roto	
• Quiste de ovario	
P-pancreática S-salival	

En la pancreatitis aguda ocurre aumento en la depuración renal de amilasa. La relación normal entre la depuración de amilasa y de creatinina es de tres por ciento, y en alguna ocasión se pensó que el aumento en esta relación era una prueba muy específica para pancreatitis aguda.⁴¹ Sin embargo, la utilidad clínica de esta prueba no ha sido demostrada.⁴² En los pacientes con dolor abdominal, nivel normal de amilasa y aumento en la relación de depuración de amilasa y creatinina, el diagnóstico de pancreatitis aguda no es muy confiable. La relación de depuración puede ser útil para distinguir la macroamilasemia de otras causas de hiperamilasemia. En la macroamilasemia la relación de depuración entre amilasa y creatinina es de menos de uno por ciento porque el complejo que se forma de glucoproteína-amilasa en este trastorno es demasiado grande para ser filtrado por el glomérulo.

Si el paciente tiene derrame pleural o ascitis, la aspiración con aguja revelará un alto contenido de amilasa. Los derrames en varias enfermedades (v.gr., úlcera péptica perforada, enfermedad intestinal isquémica y neoplasia) pueden tener concentraciones elevadas de amilasa, pero la falta de elevación de la amilasa en estos fluidos va muy en contra del diagnóstico de pancreatitis aguda.

Lipasa La concentración aumentada de lipasa sérica es más específica pero menos sensible que la medición total de amilasa para el diagnóstico de pancreatitis aguda.⁴³ La hiperlipasemia puede ser útil para distinguir la pancreatitis de otras causas de hiperamilasemia porque el páncreas es la fuente predominante de lipasa. La depuración renal de lipasa es más lenta en algunos días que la depuración renal de amilasa, por lo que la medición de lipasa sérica es de especial utilidad para diagnosticar pancreatitis en pacientes que tienen varios días de evolución, cuando la amilasa sérica se ha normalizado. Pueden existir tanto hiperlipasemia como hiperamilasemia en la insuficiencia renal y en otras condiciones asociadas con lesión de la mucosa intestinal. Aunque los nuevos métodos de medición de la lipasa sérica son más específicos, la elevación discreta de esta enzima no es específica. La concentración sérica de lipasa debe ser del triple de lo normal para confirmar el diagnóstico de pancreatitis.

Otras enzimas pancreáticas Aunque en la actualidad existen pruebas para determinar varias enzimas pancreáticas, como la tripsina, la elastasa y la fosfolipasa A₂, la sensibilidad y especificidad de éstas en el diagnóstico de la pancreatitis aguda son solo un poco mejores que la medición de amilasa y lipasa.^{44,46,47}

Estudios radiológicos

Radiografía abdominal Al establecer el diagnóstico de pancreatitis la radiografía simple de abdomen puede eliminar la posibilidad de perforación abdominal al no mostrar aire libre en la cavidad abdominal. Un signo poco común pero específico de pancreatitis en la radiografía simple es el llamado signo de colon cortado, que consiste en la terminación brusca del gas en el colon transverso a nivel del ángulo esplénico. Debido a que el mesocolon transverso está unido a la superficie anterior del páncreas, la inflamación pancreática puede ocasionar espasmo colónico, causando oclusión en esa región. Es posible que la oclusión explique la imagen radiográfica. El aumento de la grasa perirrenal causado por inflamación retroperitoneal puede producir un halo radiolúcido alrededor del margen del riñón izquierdo en la radiografía simple.⁴⁸ Las radiografías de la porción superior del abdomen suelen revelar un asa duodenal anormal, y con frecuencia se afirma que ocurre crecimiento de esta asa con la pancreatitis aguda. Sin embargo, este hallazgo es frecuente en la pancreatitis crónica, en la que la formación de un pseudoquiste provoca compresión extrínseca del duodeno. En la pancreatitis aguda los pliegues de la mucosa duodenal tienden a ensancharse y ocurren edema y angulación como resultado de la inflamación e invasión por la cabeza pancreática.

Ultrasonido El ultrasonido puede ayudar a identificar un páncreas crecido y edematoso al revelar un área sonolúcida relacionada con el desarrollo de edema o de un pseudoquiste. Alrededor del 30 al 40 por ciento de las imágenes de ultrasonido de páncreas de pacientes con pancreatitis son inadecuadas por la interferencia del gas intestinal, lo que hace que el ultrasonido sea menos sensible que la tomografía computada para diagnosticar pancreatitis. Sin embargo, el ultrasonido es más sensible que la TC para identificar cálculos vesiculares, y es útil en la evaluación inicial de los pacientes con pancreatitis.

Tomografía computada La TC es el mejor método no invasor para demostrar los cambios morfológicos en la pancreatitis aguda. Estos cambios incluyen crecimiento y atenuación no homogénea del páncreas, cambios difusos y lineales en la región peripancreática que sugieren inflamación, y acúmulo de líquido. En la pancreatitis leve el páncreas puede parecer enteramente normal en el 14 a 28 por ciento de los casos.⁵¹

La inyección rápida de un bolo de un medio de contraste durante la TC (la llamada TC dinámica) puede establecer la integridad de la microcirculación en el páncreas. En la pancreatitis leve, cuando la microcirculación está intacta, el páncreas se observa con un aumento homogéneo de su intensidad al inyectarse el medio de contraste, condición denominada pancreatitis intersticial. En la pancreatitis severa, cuando la microcirculación está alterada y existe necrosis tisular, casi no existe aumento en la intensidad del páncreas con el medio de contraste, lesión a la que se llama pancreatitis necrótica. La clasificación de la pancreatitis de acuerdo con estos hallazgos de TC correlaciona bien con la gravedad y pronóstico de la enfermedad⁵²⁻⁵⁵ [*ver adelante*, Factores de predicción de pancreatitis severa].

La TC en sí no puede diferenciar con exactitud la necrosis pancreática infectada de la necrosis estéril, pero la aspiración con aguja fina guiada por TC del líquido pancreático para estudio microbiológico es un método relativamente seguro y exacto para detectar infección pancreática.^{56,57}

Colangiopancreatografía endoscópica retrógrada Este procedimiento no suele ser necesario para el diagnóstico de la pancreatitis aguda, y está relativamente contraindicado durante su etapa temprana porque puede exacerbar el proceso. Las únicas dos excepciones para el uso temprano de la CPER son la pancreatitis traumática y la pancreatitis severa por cálculos. La CPER puede guiar el tratamiento quirúrgico en los traumatismos pancreáticos al localizar en forma exacta la lesión, y el drenaje endoscópico tiene la posibilidad de obviar la cirugía en algunos pacientes.^{58,59} En la pancreatitis severa por cálculos se realiza la CPER para lograr la extracción endoscópica de los cálculos del colédoco [*ver adelante*, Tratamiento].

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial de la pancreatitis aguda debe incluir las enfermedades que causan dolor abdominal severo y las que provocan aumento importante en las concentraciones séricas de amilasa. La úlcera duodenal perforada puede causar dolor abdominal intenso que irradia hacia la espalda por afección de las estructuras retroperitoneales. Puede existir una pancreatitis aguda asociada, que por lo general es más leve que la pancreatitis aguda primaria. La presencia de abdomen agudo, con dolor al rebote y resistencia involuntaria importante sugiere la perforación intestinal. La radiografía simple suele revelar aire libre.

Los pacientes con colecistitis aguda pueden tener dolor abdominal severo y aumento en la concentración sérica de amilasa, en especial si por el colédoco pasan lodo biliar o cálculos. Como en la úlcera duodenal perforada, puede

existir pancreatitis secundaria, que es leve. El diagnóstico diferencial definitivo requiere la demostración de cálculos en la vesícula. Pueden requerirse varios días de tratamiento de apoyo con el paciente hospitalizado antes de que se realice el diagnóstico de certeza. Por fortuna la pancreatitis y la colecistitis no requieren ser distinguidas durante los primeros días de evolución, a menos que se considere realizar cirugía de urgencia.

La isquemia mesentérica y la obstrucción intestinal también pueden ser difíciles de distinguir de la pancreatitis aguda. A diferencia de esta última, la isquemia y la obstrucción intestinal no responden en forma favorable al tratamiento de apoyo y requieren de una evaluación quirúrgica temprana.

El infarto del miocardio puede causar dolor abdominal severo, pero por lo general no aumenta la concentración de amilasa sérica.

Los pacientes con neumonías pueden tener dolor epigástrico intenso y fiebre, pero existen pocos datos que sugieran pancreatitis y la depuración renal de amilasa no está aumentada.

Durante una evaluación por dolor abdominal intermitente puede detectarse macroamilasemia, un trastorno en el que el nivel de amilasa sérica puede variar entre normal a 10 veces el normal. Este trastorno poco frecuente es responsable del 0.5 por ciento de los casos de hiperamilasemia en la población general⁶⁰ y hasta del 20 por ciento de todos los casos de hiperamilasemia crónica inexplicable.⁶¹ La macroamilasa se forma por la unión de la amilasa normal a un grupo de glucoproteínas heterogéneas, causando un complejo de alto peso molecular. Debido a que este complejo no se filtra por el glomérulo, la relación de depuración entre amilasa y creatinina se reduce en forma importante. También, el nivel sérico de lipasa es normal en los pacientes con macroamilasemia. Estas dos pruebas establecen el diagnóstico de macroamilasemia, y no se requiere evaluación radiológica.

FACTORES DE PREDICCIÓN DE PANCREATITIS SEVERA

Entre el ocho al 25 por ciento de los pacientes de algunos estudios con pancreatitis tienen pancreatitis severa.^{62,63} La evaluación clínica inicial es de alta especificidad (94 por ciento) pero poca sensibilidad (37 por ciento) para predecir la severidad de la pancreatitis.⁶⁴ Por lo tanto, se han evaluado otros factores de predicción de severidad.

Sistemas de criterios múltiples

Los criterios de Ranson en los Estados Unidos y los criterios modificados de Glasgow en Inglaterra son los sistemas de calificación más empleados para predecir la gravedad de la pancreatitis.^{65,66} La puntuación de 3 a 5 se considera indicativa de pancreatitis severa y se asocia con una mortalidad del 10 al 20 por ciento, y la puntuación de 6 se asocia con una mortalidad del 50 por ciento. Cuando se usa el puntaje de 3 como de partida (i.e., cualquier paciente con calificación de 3 o más se considera como con pancreatitis severa) ambos sistemas tienen mayor sensibilidad (63 a 72 por ciento) pero menor especificidad (76 a 84 por ciento) que la calificación obtenida por la evaluación clínica. La sensibilidad y la especificidad aumentan con las puntuaciones más altas, pero solo un pequeño número de pacientes tiene estas puntuaciones. Otra desventaja de estos sistemas de calificación es que requieren observar al paciente y asignar un número de puntos durante las primeras 48 horas de hospitalización. Recientemente, se ha demostrado que la calificación de APACHE-II (por sus siglas en inglés, n. del t.) (Evaluación II de la fisiología aguda y de la salud crónica), que ha sido empleada para predecir la severidad en varias enfermedades, tiene mayor sensibilidad y especificidad que los sistemas de Ranson y Glasgow.⁶⁷ En el sistema APACHE-II la calificación de 13 se asocia con alta mortalidad. Aunque el sistema APACHE-II puede aplicarse en el momento del ingreso, emplea una lista de

datos aún mayor.

Sistemas de un solo criterio

Tomografía computada La pancreatitis puede clasificarse como intersticial o necrozante con base en los datos de la TC dinámica (*ver antes*). La pancreatitis intersticial se asocia con un porcentaje de infección de uno por ciento y una mortalidad de menos del uno por ciento.⁵² La pancreatitis necrozante estéril puede asociarse con una mortalidad del 10 por ciento, que puede aumentar a 38 por ciento si se presenta alguna complicación sistémica, como estado de choque o insuficiencia renal.⁶⁸ La pancreatitis necrozante se asocia con un 30 a 50 por ciento de riesgo de infección pancreática. Cuando ocurre infección pancreática la mortalidad es mayor al 30 por ciento. La TC dinámica tiene una alta sensibilidad para el diagnóstico de necrosis (85 a 95 por ciento), pero no se ha determinado su especificidad.

Punción peritoneal El color, olor, cantidad y resultado de la tinción de Gram en el líquido obtenido por paracentesis o lavado peritoneal parecen ser datos de utilidad predictiva, según algunos grupos en Inglaterra, de la severidad de la pancreatitis. Por ejemplo, el líquido con aspecto de jugo de ciruela indica la presencia de pancreatitis hemorrágica. Sin embargo, la sensibilidad y especificidad de este método no es mejor que la de los sistemas de calificación de criterios múltiples no invasores.⁶⁴

Pruebas séricas Varias proteínas, como la metemalbúmina, la α_2 -macroglobulina, la fosfolipasa A_2 , la elastasa, la α_1 -antitripsina, el complemento y la proteína C reactiva, han sido estudiadas en forma muy extensa, determinándose que son buenos indicadores pronósticos. La proteína C reactiva tiene un valor predictivo tan alto como los sistemas de criterios múltiples, pero el nivel sérico de esta proteína no aumenta hasta el segundo día de hospitalización. Otros indicadores promisorios incluyen el péptido de tripsinógeno activado y la elastasa de granulocitos.⁶⁴

COMPLICACIONES

En la pancreatitis aguda se presentan complicaciones tanto locales como sistémicas. La muerte temprana suele ser causada por complicaciones sistémicas sericas, y la infección peripancreática local es responsable de la mayor parte de los casos de muerte tardía.⁶⁹ Estas complicaciones han sido revisadas en forma extensa en la literatura.⁷⁰

Complicaciones sistémicas

Se desarrolla estado de choque en las etapas tempranas de la pancreatitis aguda severa, y éste constituye un factor de riesgo importante de muerte. El secuestro de un gran volumen de líquido en el espacio peripancreático, la hemorragia y la disminución en las resistencias vasculares periféricas son todas causas que contribuyen a la gravedad del estado de choque. La vigilancia cardiopulmonar cuidadosa y el remplazo de líquidos son indispensables para la supervivencia del paciente.

Se presenta hipoxia hasta en el 58 por ciento de los pacientes durante las primeras 48 horas de evolución de la pancreatitis aguda, e insuficiencia respiratoria en alrededor del 30 por ciento de los enfermos. Alrededor del 17 por ciento de los pacientes tiene un derrame pleural exudativo del lado izquierdo con concentración elevada de amilasa, lo que indica que la causa del derrame pleural es la pancreatitis y no otro trastorno. El derrame no suele causar síntomas importantes y se resuelve al disminuir la inflamación pancreática. La complicación pulmonar más grave, el síndrome de insuficiencia respiratoria progresiva del adulto (SIRPA) se presenta hasta en el 20 por ciento de

los pacientes con pancreatitis severa.

Ocurre insuficiencia renal, otro factor pronóstico de mala evolución, en el 25 por ciento de los enfermos con pancreatitis grave. No es frecuente que se requiera diálisis, pero en los casos en que sí, la mortalidad es hasta del 50 por ciento.

Se observa hemorragia intestinal en el cuatro a ocho por ciento de los pacientes con pancreatitis aguda severa. La úlcera péptica, la gastritis y las várices son las causas más comunes de hemorragia. Es raro que un pseudoquiste se rompa dentro de un vaso importante. Los defectos de coagulación, que varían entre trombosis vascular aislada a coagulación intravascular diseminada (CID), pueden complicar más el problema hemorrágico.

Son frecuentes los cambios metabólicos como hipocalcemia, hiperglucemia e hipertrigliceridemia [*ver antes*, Pruebas de laboratorio de rutina]. La hiperlipidemia per se no es un indicador de mal pronóstico; sin embargo, sí parece asociarse con mayor incidencia de SIRPA.

Otras complicaciones raras incluyen encefalopatía pancreática,⁷¹ ceguera súbita,⁷² y lesiones cutáneas que recuerdan las del eritema nodoso y que son ocasionadas por necrosis grasa.⁷³

Complicaciones locales

Los adelantos en la TC y su mayor uso han sido útiles para definir las complicaciones peripancreáticas en la evolución de la pancreatitis aguda severa. Ocurre acúmulo de líquido pancreático y exudado inflamatorio en el lecho pancreático y dentro de los planos fasciales hasta en el 50 por ciento de los pacientes. Sin embargo, se forman pseudoquistes en solo el 10 a 15 por ciento de los pacientes con pancreatitis aguda. La mayoría de estos quistes se localizan en el cuerpo del páncreas, el fondo de saco menor de la cavidad peritoneal y el espacio pararrenal. La formación de pseudoquistes aumenta cuando los episodios de pancreatitis son severos y repetitivos. Estudios recientes sugieren que hasta el 64 por ciento de los pseudoquistes se resuelven en forma espontánea⁷⁴ y que la frecuencia de complicaciones es de solo el 10 por ciento.⁷⁵ Es poco probable que los quistes que duran más de seis semanas se resuelvan, y las complicaciones son más comunes en pacientes con quistes mayores de 5 a 6 cm de diámetro. Ocurre hemorragia de un pseudoquiste en el dos a siete por ciento de los pacientes, y ésta se asocia con una mortalidad hasta del 35 por ciento. Los estudios angiográficos pueden definir el sitio de hemorragia y proporcionar una embolización temporal antes de la cirugía definitiva. Los pseudoquistes se rompen en el 10 a 20 por ciento de los casos, la mortalidad asociada varía entre el 14 y el 40 por ciento y es más alta si ocurre una hemorragia o si el quiste se rompe dentro de la cavidad peritoneal.

La infección pancreática es una de las complicaciones más graves de la pancreatitis aguda, con una mortalidad de más del 50 por ciento. Ocurre en el cinco por ciento de todos los pacientes con pancreatitis aguda y en el 30 a 50 por ciento de los pacientes en quienes la TC sugiere pancreatitis necrozante. La infección pancreática puede presentarse como necrosis pancreática infectada, absceso pancreático o un pseudoquiste infectado. Los pacientes con infección pancreática suelen tener fiebre alta persistente y leucocitosis. Las bolsas de gas que se identifican en el tejido pancreático por TC son muy sugestivas de infección. La aspiración con aguja fina guiada por TC es el método diagnóstico de elección. Los cultivos que se obtienen suelen mostrar varios organismos. Los bacilos gram negativos (v.gr., *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*) son los organismos identificados con más frecuencia, seguidos de *Enterococcus*, *Streptococcus* y *Bacteroides*. Se encuentran anaerobios en solo el seis por ciento de los casos, pero es probable que esta frecuencia esté subestimada.

En la pancreatitis crónica se observa con más frecuencia salida de líquido pancreático con formación de ascitis o derrames pleurales (ver adelante).

TRATAMIENTO

Pancreatitis leve

Los pacientes con pancreatitis leve suelen recuperarse con rapidez. El tratamiento de sostén y la vigilancia para detectar complicaciones más serias son los principales aspectos del plan inicial de tratamiento. Es indispensable restablecer líquidos en forma adecuada porque ocurre hipovolemia significativa incluso en la pancreatitis leve. Con frecuencia se requieren analgésicos intravenosos para controlar el dolor. Desde hace mucho tiempo se acostumbra suspender la vía oral durante los primeros días de hospitalización para dejar al páncreas en reposo. Sin embargo, la supresión de la secreción pancreática por medio de succión nasogástrica o por administración de bloqueadores de los receptores H₂, de glucagon o de anticolinérgicos no ofrece beneficios adicionales.⁷⁷⁻⁸⁰ La succión nasogástrica solo se emplea para el tratamiento del vómito o el íleo persistente. La alimentación por vía oral puede reanudarse cuando el dolor abdominal ha cedido y el apetito del paciente se ha recuperado. El inicio prematuro de la alimentación oral puede exacerbar la pancreatitis. No existe un acuerdo sobre si existe alguna dieta especialmente benéfica durante las etapas iniciales de alimentación.

Para los pacientes con pancreatitis aguda recurrente causada por microlitiasis oculta la frecuencia de episodios agudos puede reducirse por colecistectomía, esfínterotomía o tratamiento con ursodesoxicolato.

Pancreatitis severa

El tratamiento de reanimación vigoroso para las complicaciones cardiovasculares y pulmonares asociadas es la clave del tratamiento inicial en los pacientes con pancreatitis aguda severa. El estado cardiovascular y pulmonar del paciente debe vigilarse en forma cuidadosa. Es indispensable reponer de inmediato el volumen intravascular perdido, con hasta 10 L de soluciones cristaloides al día. En ocasiones se requiere el remplazo con coloides cuando existe hemorragia significativa o pérdida masiva de albúmina hacia el espacio intersticial. La hipocalcemia suele ser resultado de pérdida de calcio no ionizado, por lo tanto, no suele ser necesario reponer calcio. Sin embargo, si se desarrolla irritabilidad neuromuscular, indicativa de pérdida de calcio ionizado, es conveniente iniciar una infusión intravenosa de gluconato de calcio. En forma simultánea debe reponerse magnesio porque con frecuencia coexiste la hipomagnesemia con la pérdida de calcio ionizado.

Aunque la supresión de la secreción pancreática no es benéfica en la pancreatitis leve, el concepto de reposo del páncreas en el tratamiento de la pancreatitis severa continúa preocupando a muchos investigadores. Varios estudios aleatorios han analizado la infusión intravenosa de somatostatina y su análogo ocreótido, que tienen un potente efecto inhibitor de la secreción. A la fecha no se ha demostrado beneficio evidente con su uso.⁸¹⁻⁸³

Debido a que la mayoría de las complicaciones asociadas con la pancreatitis aguda son causadas por acción de las enzimas pancreáticas, las acciones para contrarrestar los efectos de estas enzimas constituyen tratamientos potenciales para la pancreatitis severa. Un método consiste en infundir inhibidores de proteasas. En estudios realizados en animales, el tratamiento con inhibidores de proteasas, como la aprotinina (Trasylol) y el mesilato de gabexato, ha mejorado la supervivencia; sin embargo, el tratamiento con inhibidores de proteasas en humanos no ha

demostrado ser benéfico.⁸⁴⁻⁸⁶ Otro método se basa en remover las enzimas liberadas por medio del lavado peritoneal. Aunque el esquema de lavado de dos a tres días no ha demostrado ningún beneficio,^{87,88} el interés en esta medida ha resurgido porque un programa de siete días de lavado pareció reducir las complicaciones y la mortalidad en un grupo de pacientes con pancreatitis muy grave.⁸⁹ Estos datos requieren ser confirmados, y en la actualidad se estudia el agregar inhibidores de proteasas al líquido de lavado.

Debido a que el riesgo de infección pancreática es alto en los pacientes con pancreatitis necrozante, se ha sugerido el uso de antibióticos profilácticos.⁹⁰ Los estudios más antiguos indican que la ampicilina profiláctica no ofrece ningún beneficio.^{91,92} Un estudio multicéntrico reciente en el que se administró imipenem a los pacientes, antibiótico que tiene mejor penetración al tejido pancreático y cobertura antimicrobiana más amplia que la ampicilina, demostró reducción en el porcentaje de infección en pacientes con pancreatitis severa.⁹³ Sin embargo, se requieren mayores estudios con los nuevos antibióticos.

La administración de antibióticos sola no es adecuada para el tratamiento de la necrosis pancreática, los abscesos o los pseudoquistes infectados. Es indispensable la intervención quirúrgica, y los adelantos recientes en los enfoques quirúrgicos continúan reduciendo la mortalidad perioperatoria.^{57,94} El drenaje percutáneo con catéter es un tratamiento seguro y eficaz para los pseudoquistes pancreáticos⁹⁵; sin embargo, su uso en el tratamiento de los abscesos o de la necrosis infectada se asocia con alta morbilidad.^{96,97}

Para los pacientes con pancreatitis severa por cálculos, dos estudios recientes sugieren que la extracción endoscópica de los cálculos del colédoco en las primeras 24 a 72 horas de evolución disminuye el riesgo de colangitis y puede aumentar la supervivencia.^{98,99}

Aunque el apoyo nutricional agresivo temprano no proporciona beneficio significativo en los pacientes con pancreatitis aguda,¹⁰⁰ los pacientes con pancreatitis severa que se espera tendrán una evolución tórpida deben ser tratados con nutrición parenteral desde las etapas tempranas de la enfermedad. Pueden incorporarse al esquema de nutrición emulsiones grasas con seguridad. Si va a iniciarse apoyo nutricional enteral, deberá infundirse una fórmula con bajo contenido en grasa en el yeyuno, para minimizar la secreción exócrina del páncreas.¹⁰¹

Pancreatitis crónica

La pancreatitis crónica se define como un estado inflamatorio crónico que causa daño irreversible a la estructura y función pancreáticas. La evolución clínica de la pancreatitis crónica puede consistir en episodios recurrentes agudos o en progresión gradual de los síntomas.

La clasificación de Marsella-Roma de 1988 de la pancreatitis reconoce a la pancreatitis obstructiva crónica como un subtipo de la pancreatitis crónica,¹ causada por una lesión obstructiva. A diferencia de las formas más frecuentes de pancreatitis crónica, que se caracterizan por cambios crónicos irreversibles, la pancreatitis obstructiva crónica puede mejorar si se corrige el proceso obstructivo.

ETIOLOGIA

Las principales causas de la pancreatitis crónica son la ingestión de alcohol, la desnutrición y los trastornos idiopáticos [ver tabla 3]. En todo el mundo la causa más frecuente es el alcoholismo, y en los países occidentales la pancreatitis por alcoholismo crónico es responsable del 80 a 90 por ciento de todos los casos de pancreatitis crónica.

En los estudios de autopsia se demuestra que el 10 a 20 porciento de los alcohólicos tienen pancreatitis crónica. El riesgo de que se desarrolle pancreatitis crónica es directamente proporcional a la duración y cantidad de consumo diario de alcohol. Por lo general se requieren seis a 12 años de ingesta intensa de alcohol para producir pancreatitis crónica sintomática; sin embargo, se desconoce el tiempo requerido para producir cambios histológicos. Tampoco se ha determinado qué cantidad de alcohol produce cambios patológicos permanentes en el páncreas. Tanto los datos epidemiológicos como de laboratorio sugieren que la ingestión de una dieta rica en proteína y grasa aumenta el riesgo de pancreatitis alcohólica crónica. Los varones se afectan cinco a 10 veces más que las mujeres, aunque la incidencia de pancreatitis crónica alcohólica está aumentando en estas últimas, quizá por dos factores: las mujeres consumen ahora más alcohol y lo absorben más rápido que los hombres, lo que las hace más susceptibles a sus efectos.^{102,103}

Tabla 3 Causas de pancreatitis crónica
Pancreatitis crónica • Alcohólico • Idiopática • Desnutrición (pancreatitis tropical) • Hereditaria • Hiperparatiroidismo Pancreatitis crónica obstructiva • Traumatismo • Páncreas hendido • Estenosis ampular

La pancreatitis crónica idiopática es la segunda causa más frecuente de pancreatitis crónica en Estados Unidos y Europa, causando el 10 a 40 porciento de todos los casos. Existen dos etapas de inicio de la pancreatitis crónica idiopática: al final de la adolescencia y después de los 50 años. El síntoma predominante en el grupo de inicio temprano es el dolor abdominal intenso, y el del grupo de mayor edad la insuficiencia pancreática indolora.^{103a} Recientemente se describió un subtipo de pacientes aparentemente diferente con pancreatitis crónica idiopática.¹⁰⁴ Estos pacientes presentan dolor y aumento en la concentración sérica de amilasa a principios de la edad adulta. El examen radiológico muestra cambios pancreáticos mínimos, pero las muestras de biopsia presentan cambios inflamatorios crónicos. El dolor refractario responde a la resección pancreática.

La pancreatitis tropical es una forma importante de pancreatitis crónica en todo el mundo, en especial en Indonesia, India y Africa tropical. La edad promedio de presentación es a los 12 años, y el trastorno inicial suele ser la diabetes, aunque en la mayoría de los pacientes existe antecedente de dolor abdominal recurrente. La pancreatitis tropical afecta casi en forma exclusiva pacientes de baja condición económica, y a ambos sexos por igual. Todos los pacientes con pancreatitis tropical están desnutridos. La calcificación diseminada del páncreas es una característica importante, pero la esteatorrea no es frecuente, quizá por el bajo contenido en grasa de las dietas de estos pacientes.

No se conoce del todo la etiología de la pancreatitis tropical, pero parece que la desnutrición es un factor contribuyente importante.¹⁰⁵

La pancreatitis hereditaria es una entidad poco frecuente pero bien definida.¹⁰⁶⁻¹⁰⁹ Se transmite con un patrón autosómico dominante con penetrancia variable. Los pacientes suelen referir dolor a los 10 a 12 años de edad, pero también pueden iniciar en la edad adulta. Si el inicio es en la edad adulta, la evolución es semejante a la de la pancreatitis crónica no alcohólica. Se observa calcificación pancreática en el 50 por ciento de los pacientes que tienen pancreatitis hereditaria, diabetes en el 10 a 25 por ciento y malabsorción en el cinco a 45 por ciento. Se ha notado un mayor riesgo de adenocarcinoma del páncreas y de otros carcinomas intrabdominales.

El hiperparatiroidismo es otra causa rara de pancreatitis crónica, y aún es motivo de discusión cual es el factor patogénico subyacente en esta entidad.

La estenosis ampular, el páncreas hendido y la cicatrización por traumatismo del conducto pancreático pueden ocasionar pancreatitis obstructiva crónica. En raras ocasiones se observan cálculos intraductales en la pancreatitis crónica obstructiva.

Por lo general la pancreatitis traumática es causada por lesiones contusas. Debido a que pueden haber ocurrido eventos traumáticos muchos años antes del inicio aparente de la enfermedad, el paciente puede no recordar la lesión. Son formas típicas de traumatismo el golpe con un volante en el abdomen, un puñetazo al abdomen o caer sobre un objeto romo. Estos episodios pueden causar un desgarramiento del conducto pancreático, que provocará dolor semanas más tarde. Es muy frecuente el desarrollo de pseudoquistes. En humanos y en modelos animales se observa atrofia de los acinos y fibrosis cuando se obstruye el conducto pancreático, procesos que revierten al aliviar la obstrucción.

PATOGENIA

Los conocimientos sobre la patogenia de la pancreatitis crónica derivan principalmente de estudios de pancreatitis alcohólica, y aún son incompletos. La teoría que prevalece a la fecha es que el alcohol altera la composición de las secreciones pancreáticas.¹¹⁰ Como resultado de un defecto hereditario o adquirido en los pacientes con pancreatitis crónica se secreta una litostatina (antes llamada proteína de cálculos pancreáticos [PCP]) anormal en el jugo pancreático. Los cambios en la difusión y permeabilidad entre el espacio intersticial y el conducto pancreático causan aumento en la infusión de calcio hacia el conducto y de enzimas activas hacia el espacio intersticial. El calcio y la litostatina anormal se precipitan para formar acúmulos proteicos. Estos acúmulos se calcifican y obstruyen los conductos, causando inflamación periductal y fibrosis. La lesión inicial ocurre dentro de un lóbulo, y es común la atrofia del epitelio del conducto. En las etapas tempranas el conducto pancreático principal es normal, pero llega a afectarse cuando coalescen las áreas de fibrosis.

MANIFESTACIONES CLINICAS

La pancreatitis crónica alcohólica y no alcohólica tienen características clínicas semejantes. La mayoría de los pacientes sufren dolor abdominal. Debido a la insuficiencia exócrina y endócrina, se desarrollan esteatorrea y diabetes mellitus en el 30 a 40 por ciento de los pacientes. Ocurren episodios de dolor abdominal intenso semejantes a los de la pancreatitis aguda en las etapas tempranas de ambas formas de pancreatitis, aunque también se presentan episodios de dolor moderado. Al establecerse la enfermedad con el transcurso de los años, estos episodios

pueden persistir o recurrir en forma diaria por semanas a meses. La esteatorrea comienza cuando se ha destruido alrededor del 90 por ciento del páncreas. El paciente refiere evacuaciones grasosas que son difíciles de eliminar por el inodoro. Aunque la hipercalcemia es frecuente, la acidosis diabética franca no lo es, incluso en la enfermedad avanzada. En alrededor del 10 por ciento de los pacientes se desarrolla ictericia obstructiva como resultado de estenosis del colédoco distal. Otra complicación frecuente es la formación de pseudoquistes, y su incidencia varía en las series reportadas, pero al parecer es del 25 por ciento. Son complicaciones menos frecuentes las fístulas pancreáticas, la trombosis de la vena esplénica, la ascitis pancreática y el derrame pleural.

El episodio inicial de pancreatitis alcohólica ocurre después de varios años de consumo intenso e intermitente de alcohol. La edad promedio de los pacientes al iniciar el alcoholismo es de 25 años, y menos de 10 años después comienzan los episodios de dolor. Alrededor de los 40 años los pacientes tienen calcificaciones del páncreas, que reflejan la cronicidad de la enfermedad, y diabetes mellitus. Suele presentarse esteatorrea alrededor de cinco años más tarde. La vida de los pacientes se acorta, y suelen fallecer alrededor de los 50 años. Sin embargo, la muerte puede no estar relacionada en forma directa a la pancreatitis.

Después de realizado el diagnóstico de pancreatitis, la esteatorrea y la diabetes suelen aparecer en el doble de tiempo en los pacientes con pancreatitis crónica no alcohólica que en los enfermos con el tipo alcohólico. Además, aunque se desarrollan calcificaciones pancreáticas en más del 50 por ciento de los pacientes con pancreatitis alcohólica alrededor de ocho años después de hecho el diagnóstico, éstas solo se presentan en el 25 por ciento de los enfermos con pancreatitis no alcohólica después de 15 años del diagnóstico inicial.^{111,112}

DIAGNOSTICO

Examen físico

En la fase temprana de la pancreatitis crónica el examen físico suele ser normal. Cuando la pancreatitis ya está establecida el paciente suele ser delgado o incluso estar emaciado, y parece mayor que su edad. La presencia de nódulos dolorosos en el abdomen y extremidades del paciente reflejan el desarrollo de necrosis grasa, y puede detectarse un frote de fricción sobre el abdomen cuando existe inflamación aguda. Se observa un impulso venoso si la vena esplénica es comprimida por un pseudoquiste. Aunque el uso excesivo de alcohol suele causar infiltración grasa del hígado, por lo general no existe hepatomegalia. Con frecuencia los pseudoquistes no pueden palparse, aunque sean de gran tamaño, por su localización retroperitoneal.

Pruebas de laboratorio de rutina

Las pruebas de laboratorio de rutina suelen ser normales. El paciente puede tener una concentración sérica baja de colesterol por ayuno o pobre ingesta dietética. El nivel de amilasa en suero y la depuración renal de amilasa son normales durante los episodios recurrentes de pancreatitis crónica. Se produce malabsorción clínica de las grasas y proteínas cuando la secreción exócrina está muy reducida, hasta el punto de que el nivel de enzimas que entran al duodeno es de solo el 10 a 20 por ciento del normal. La excreción fecal de grasa puede alcanzar 60 a 80 g/día si la dieta contiene 80 a 100 g de grasa (la excreción normal es de 6 g/día).

Estudios de imagenología

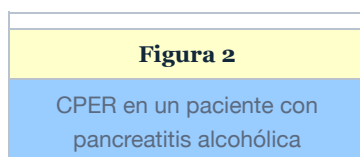
Los estudios de imagenología se usan para evaluar los cambios morfológicos del páncreas.

Radiografía abdominal La radiografía simple del abdomen puede demostrar calcificaciones en el área del páncreas. Con frecuencia la serie esofagogastroduodenal muestra ensanchamiento del asa duodenal o un defecto por presión extrínseca sobre la curvatura mayor del estómago, relacionados con el desarrollo de un pseudoquiste. Estos son signos tardíos de pancreatitis crónica.

Ultrasonido El crecimiento del páncreas y el aumento de la ecogenicidad en el ultrasonido son datos de pancreatitis crónica. El ultrasonido de tiempo real tiene una sensibilidad del 60 a 70 por ciento y una especificidad del 80 al 90 por ciento para diagnosticar pancreatitis crónica. Este estudio es de especial utilidad para identificar un pseudoquiste lleno de líquido que puede contribuir a la recurrencia por presionar u obstruir un conducto pancreático importante.¹¹³

Tomografía computada El conducto pancreático dilatado y los cambios en el tamaño del páncreas son datos clave de pancreatitis crónica en la TC. Esta es la prueba más sensible para detectar calcificaciones, y puede proporcionar mayores detalles anatómicos de los pseudoquistes que el ultrasonido. En general, la TC es 10 a 20 por ciento más sensible que el ultrasonido para detectar pancreatitis crónica.¹¹⁴

Colangiopancreatografía endoscópica retrógrada La CPER es el método más sensible para detectar cambios tempranos en el sistema de conductos pancreáticos causados por pancreatitis crónica. Estos cambios pueden progresar desde ectasia ligera en los conductos secundarios hasta dilatación y estenosis alternantes en un conducto pancreático que es ocupado por cálculos calcificados [ver figura 2]. La apariencia del conducto se ha usado para clasificar a la pancreatitis crónica en leve, moderada y severa.¹¹⁵ Esta clasificación correlaciona bastante con el deterioro de la función pancreática. Sin embargo, los primeros trastornos en la función pancreática detectables por prueba de secretina suelen preceder a los cambios ductales detectados por CPER.¹¹⁶ Se observa un pancreatograma obviamente anormal en más del 80 por ciento de los pacientes con pancreatitis alcohólica, pero solo en alrededor del 40 por ciento de los enfermos con pancreatitis crónica no alcohólica. En los enfermos alcohólicos el daño a los conductos pancreáticos suele empeorar después de la abstinencia de alcohol.¹¹⁷



Pruebas de función pancreática

Las pruebas de función pancreática pueden evaluarse de tres maneras: (1) midiendo las secreciones pancreáticas después de estimulación con hormonas o con una comida de prueba, (2) midiendo los metabolitos de los sustratos ingeridos, lo que proporciona evidencia indirecta de la actividad enzimática del páncreas, y (3) midiendo las hormonas o enzimas pancreáticas en el suero o las secreciones corporales [ver tabla 4]. Estas pruebas pueden clasificarse en dos grupos: invasoras y no invasoras. Las pruebas invasoras requieren la colocación de sondas oroduodenales para aspirar la secreción pancreática después de estimular este órgano con secretina, colecistocinina (CCK), una comida o infusión de aminoácidos. Las pruebas no invasoras miden la concentración sérica o urinaria de metabolitos de los sustratos ingeridos. Con las pruebas no invasoras se evita la molestia causada por la inserción de la sonda oroduodenal. En varios artículos de la literatura se revisan en forma extensa estas pruebas.¹¹⁸

Tabla 4 Pruebas de función pancreática para pancreatitis crónica

<i>Prueba</i>	<i>Medición</i>	<i>Sensibilidad (%)</i>	<i>Especificidad</i>
Pruebas invasoras*			
Directas	HCO ₃ pancreático y volumen	85-90	85-90
Secretina	Tripsina y lipasa	85-90	85-90
CCK			
Indirectas	Actividad de enzimas pancreáticas	75-85	75-85
Lundh (comida)	Actividad de enzimas pancreáticas	75-85	75-85
Aminoácidos esenciales			
Pruebas no invasoras			
NBT-PABA	PABA (función de quimotripsina)	46-86	37-100
Pancreolauril	Fluoresceína (función de esterasa)	40-93	37-97
Schilling con doble marca	[⁵⁸ Co] cobalamina: [⁵⁷ Co] (absorción de proteína R-cobalamina)	67-83	~100

CCK-Colecistocinina

NBT-PABA-N-benzoil-L-tirosil-p-ácido aminobenzoico

*Pruebas que requieren intubación oroduodenal

Pruebas invasoras Se aspiran las secreciones pancreáticas del duodeno después de que se estimula el páncreas con secretina. La prueba de secretina es la clásica dentro de las pruebas de función pancreática, y en ésta se mide la secreción pancreática de bicarbonato después de la inyección de secretina.

En la pancreatitis crónica la primera alteración consiste en la reducción de la secreción de bicarbonato, y después

ocurre disminución del volumen de las secreciones. La sensibilidad y especificidad de la prueba de secretina para la detección de la pancreatitis crónica alcanza el 90 por ciento. Pocos pacientes con pancreatitis calcificada tienen resultados normales. En el cáncer pancreático la secreción de bicarbonato suele ser normal, pero el volumen del líquido secretado disminuye por obstrucción de los conductos pancreáticos principales. La adición de CCK a la prueba de secretina no parece aumentar la sensibilidad en forma importante. La principal desventaja de la prueba de secretina es que es incómoda, laboriosa de realizar y que no está disponible en todos los laboratorios.

Las pruebas invasoras de estimulación indirecta de la secreción pancreática por una comida (prueba de Lundh) o por la infusión de aminoácidos son menos específicas porque dependen de la secreción de hormonas (v.gr., CCK y secretina) del intestino delgado para estimular el páncreas.

Pruebas no invasoras La prueba no invasora más empleada se basa en la capacidad de la quimotripsina para hidrolizar una dosis oral de un tripéptido sintético, el *N*-benzoyl-L-tirosil-*p*-ácido aminobenzoico (NBT-PABA). El ácido aminobenzoico (PABA), un producto del proceso de hidrólisis, se absorbe en el intestino delgado, se conjuga en el hígado y se excreta en la orina. La menor concentración sérica o nivel urinario de PABA indican reducción de la secreción pancreática de quimotripsina. Desde tres días antes de la prueba deben evitarse ciertos medicamentos (v.gr., acetaminofén, benzocaína, cloranfenicol, lidocaína, fenacetina, procaína, sulfonamidas, sulfonilureas y tiacidas) y ciertos productos alimentarios (v.gr., ciruelas y arándanos) que interfieren con la medición de arilamina, así como las enzimas pancreáticas exógenas que contienen quimotripsina. La prueba de NBT-PABA es exacta en el 80 a 90 por ciento de los pacientes con insuficiencia pancreática severa.¹¹⁹ Sin embargo, su sensibilidad es de solo el 40 por ciento para detectar pancreatitis crónica en fases tempranas.

La prueba de pancreolauril dura dos días, y mide el nivel de fluoresceína urinaria después de una dosis oral de dilaurato de fluoresceína, un éster sintético. Este compuesto es digerido por las arilesterasas pancreáticas para formar fluoresceína. La sensibilidad y especificidad de la prueba de pancreolauril es semejante a la de la prueba de NBT-PABA.¹¹⁹

La prueba de Schilling con doble marca se basa en la menor absorción del complejo proteína R-cobalamina en la insuficiencia pancreática. Se administran por vía oral proteína R-(⁵⁸Co) cobalamina y factor intrínseco-(⁵⁷Co) cobalamina, y la reducción en la relación entre (⁵⁸Co) cobalamina y (⁵⁷Co) cobalamina en orina indica insuficiencia pancreática.¹²⁰ La prueba de Schilling con doble marca parece tener una sensibilidad semejante a la de NBT-PABA, pero mayor especificidad que esta última.¹²¹ Sin embargo, la exactitud de esta prueba requiere de mayor confirmación.

La prueba de consumo de aminoácidos se basa en la captación pancreática pronta de los aminoácidos del plasma para la síntesis proteica después de la estimulación con CCK y secretina. En la pancreatitis crónica severa la captación de aminoácidos es menor del valor normal de 12 por ciento. La exactitud de esta prueba puede ser igual a la de secretina, aunque su utilidad en la pancreatitis crónica leve a moderada aún es motivo de controversia.¹²²⁻¹²⁴

Otras pruebas no invasoras que se han evaluado en la insuficiencia pancreática incluyen la medición de polipéptido pancreático, isoamilasa y tripsinógeno séricos, quimotripsina fecal y pruebas de respiración para detectar carbohidratos y maladigestión de lípidos. Estas pruebas son bastante sensibles en la insuficiencia pancreática severa, pero su utilidad en la pancreatitis crónica leve o moderada es dudosa.

El diagnóstico de pancreatitis crónica puede basarse en la presencia de calcificación y el antecedente de abuso

crónico de alcohol. La evaluación de estos pacientes puede ayudar a detectar complicaciones. La pancreatitis crónica no alcohólica puede ser más difícil de diagnosticar, en especial en las etapas tempranas del padecimiento, cuando los pacientes tienen ataques recurrentes de pancreatitis aguda. Se requiere la combinación racional de las pruebas descritas para establecer el diagnóstico. Si la historia del paciente y la placa simple de abdomen no proporcionan datos, deberá realizarse un ultrasonido. La TC es útil cuando el ultrasonido es dudoso, y puede indicarse una CPER cuando tampoco la TC es concluyente. Si la CPER es negativa y la sospecha clínica de pancreatitis crónica es importante, se realizará una prueba de secretina. Las otras pruebas no invasoras de función pancreática se usan para evaluar el progreso de la enfermedad o la respuesta al tratamiento después de que se ha establecido el diagnóstico de pancreatitis crónica.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la pancreatitis crónica se dirige sobre todo al dolor, la malabsorción, la diabetes y otras complicaciones. En la pancreatitis crónica obstructiva el tratamiento consiste en aliviar la obstrucción. En el páncreas hendido, la esfinterotomía del ámpula de Vater disminuye los ataques recurrentes de pancreatitis aguda; sin embargo, no parece ser benéfica para la pancreatitis crónica.^{125,126}

Dolor

Es probable que la etiología del dolor en la pancreatitis crónica sea multifactorial. La hipertensión intraductal, la inflamación pancreática y neuronal, la formación de pseudoquistes y la obstrucción de los conductos biliares o del duodeno son factores contribuyentes. La evaluación inicial de los pacientes con pancreatitis crónica que acuden con dolor o de los pacientes con pancreatitis establecida cuyo dolor cambia debe incluir estudios de imagenología para excluir complicaciones estructurales, como úlcera péptica, pseudoquiste y estenosis del conducto biliar común. Para los pacientes con pancreatitis alcohólica crónica, la abstinencia de alcohol causará que el dolor disminuya y al final llegue incluso a desaparecer.¹²⁷ Sin embargo, la constancia de los pacientes suele ser mala. Al principio debe intentarse el uso de analgésicos suaves como acetaminofén y aspirina para controlar el dolor. Con frecuencia se requieren narcóticos, pero estos deben usarse con cuidado porque es frecuente la adicción a estos medicamentos.

Para los pacientes con pancreatitis crónica no alcohólica, puede ser benéfico el tratamiento de prueba con enzimas pancreáticas exócrinas si la analgesia leve fracasa. Este tratamiento se basa en la teoría de inhibición por retroalimentación, que sugiere que la proteasa en el duodeno inhibe la secreción pancreática y, por lo tanto, reduce el dolor. El remplazo enzimático debe administrarse en la forma convencional sin cubierta entérica (v.gr., ocho tabletas de Viokase con cada alimento) porque las preparaciones con cubierta entérica pueden no proporcionar la cantidad de proteasas requeridas en el duodeno para suprimir la secreción de CCK. En ocasiones se requiere la adición de un bloqueador de los receptores H_2 para prevenir la degradación gástrica del suplemento enzimático. Tres estudios pequeños sugieren que hasta el 73 por ciento de los pacientes pueden mejorar con este esquema.¹²⁸⁻¹³⁰ Quienes mejor responden son las mujeres con pancreatitis crónica idiopática. La eficacia de este tratamiento, en especial en pacientes con pancreatitis crónica alcohólica, es motivo de controversia.¹³¹

A pesar de recibir tratamiento médico máximo, hasta el 30 por ciento de los pacientes pueden tener control inadecuado del dolor. En algunas instituciones se realiza bloqueo percutáneo del ganglio celiaco como siguiente paso. Un trabajo preliminar sugiere que el bloqueo del ganglio celiaco con esteroides proporciona control del dolor de tres a seis meses de duración.¹³² La repetición del bloqueo puede ser tan eficaz como la administración inicial; sin embargo, la mayoría de los pacientes en quienes el tratamiento médico es ineficaz requerirán de cirugía para control

del dolor. La CPER preoperatoria ayuda a decidir el tratamiento quirúrgico. Para los pacientes con un conducto dilatado en forma difusa la pancreatoyeyunostomía lateral puede lograr control del dolor en el 70 a 80 por ciento de los casos. El porcentaje de éxito de la pancreatectomía parcial es de alrededor del 50 por ciento.¹³³

Los éxitos técnicos recientes en la colocación endoscópica de férulas y la extracción de cálculos del conducto pancreático han aumentado el entusiasmo sobre su uso en el tratamiento del dolor pancreático crónico.¹³⁴⁻¹⁴¹ Sin embargo, los resultados preliminares sugieren que solo alrededor del 50 a 70 por ciento de los enfermos responden al tratamiento endoscópico. La eficacia a largo plazo, los criterios de selección de pacientes y las complicaciones tardías asociadas con estos métodos aún no se han definido.

Malabsorción

Se desarrollan esteatorrea y azotorrea cuando la secreción de enzimas pancreáticas es menor del 10 por ciento del normal. En alrededor del 30 por ciento de los pacientes con pancreatitis crónica ocurre malabsorción durante la evolución de la enfermedad. Debido a que la reducción en la excreción de lipasa suele preceder a la reducción en la excreción de proteasas, la esteatorrea suele ser más temprana que la azotorrea.¹⁴² En muchos casos la esteatorrea coincide con disminución en el dolor abdominal.¹⁴³ Para el tratamiento de la esteatorrea es necesario proporcionar una concentración adecuada de lipasa en el duodeno para la digestión de las grasas. Los requerimientos aproximados son de 28,000 UI de lipasa durante un periodo de cuatro horas posprandiales.¹⁴⁴ La principal dificultad para lograr esta dosis es la degradación de la lipasa exógena por el ácido gástrico y la pepsina. En la mayoría de los pacientes una dosis de ocho tabletas de Viokase con cada alimento reduce la esteatorrea en forma significativa, aunque no la elimina del todo. Con este tratamiento los pacientes pueden mantener su estado nutricional y permanecer relativamente asintomáticos. Al aumentar la dosis de lipasa no se reduce más la esteatorrea, pero sí se provoca aumento en el meteorismo y cólicos abdominales.

Las enzimas en preparación de microesferas con cubierta entérica (v.gr., Pancreasa) que son liberadas de su cubierta a un pH de 5.5 han dado resultados inconstantes en las pruebas clínicas de tratamiento de malabsorción. Una de las razones del fracaso es que en la mayoría de los pacientes con pancreatitis crónica el pH gástrico inmediatamente después de la ingestión del alimento es mayor de 5 y después se reduce a menos de 4. Las enzimas son entonces liberadas en forma prematura en el estómago. Debido a que estas microesferas son demasiado grandes para salir del estómago con rapidez, la enzima liberada se inactiva en el ambiente ácido. Las nuevas preparaciones de microesferas (v.gr., Creon, Pancrase MT) tienen un mayor contenido de lipasa y pueden resistir la inactivación en el estómago. Los suplementos de enzimas con cubierta entérica son más adecuados para pacientes que mantienen un pH no mayor de 4 durante todo el periodo posprandial.

En los pacientes que continúan con síntomas después de recibir una dosis máxima de suplementos enzimáticos debe excluirse la presencia de proliferación bacteriana concomitante, que existe en el 25 por ciento de estos enfermos.¹⁴⁵ Después debe iniciarse supresión adyuvante del ácido gástrico con bicarbonato de sodio (650 mg antes y después de los alimentos), bloqueadores H_2 u omeprazol, con lo que se espera que los síntomas mejoren. Sin embargo, los agentes supresores del ácido solo deben combinarse con esquemas de enzimas sin capa entérica (v.gr., Viokase). Los antiácidos a base de calcio y magnesio son ineficaces y empeoran la esteatorrea al formar jabones de calcio o magnesio.

La azotorrea es más fácil de tratar que la esteatorrea porque la cantidad de proteasa exógena que escapa a la degradación gástrica suele ser suficiente para la digestión proteica en el duodeno. Si un paciente continúa con

hipoproteinemia al ser tratado con un suplemento enzimático, deberán investigarse otras causas adyuvantes, como enfermedad hepática, ascitis pancreática o enteropatía perdedora de proteínas.

Diabetes

Se desarrolla diabetes clínica en alrededor del 30 a 40 por ciento de los pacientes con pancreatitis crónica. La diabetes suele ser leve y rara vez se desarrolla cetoacidosis. Sin embargo, un reporte reciente sugiere que el riesgo y las características de la retinopatía en estos pacientes son semejantes a los de la diabetes mellitus idiopática.¹⁴⁶

Otras complicaciones

Los conceptos en el tratamiento de los pseudoquistes están cambiando. Los pseudoquistes de gran tamaño no siempre requieren cirugía, y los estudios sugieren que el porcentaje de complicaciones asociadas con los quistes de gran tamaño de más de seis semanas de duración es bajo en pacientes asintomáticos y en los que el quiste no crece en forma progresiva.⁷⁵ Por lo tanto, en estos pacientes es conveniente vigilar la evolución con TC en forma periódica. Los quistes sintomáticos pueden drenarse con cirugía, con un catéter percutáneo o por endoscopia.

La resección quirúrgica o el drenaje interno de estos quistes constituye el tratamiento definitivo. La mortalidad perioperatoria es de 2.5 por ciento, y el porcentaje de complicación de siete por ciento. El porcentaje de recurrencia de los quistes es de dos por ciento. El drenaje externo se asocia con un aumento del doble en la mortalidad y las complicaciones.¹⁴⁷⁻¹⁵¹

El drenaje percutáneo de los quistes constituye una alternativa razonable a la cirugía, con un porcentaje de éxito mayor del 95 por ciento. La mortalidad, frecuencia de complicaciones y recurrencia del quiste con este procedimiento son semejantes a las asociadas con el drenaje quirúrgico. Sin embargo, puede formarse una fístula pancreaticocutánea que requiera reparación quirúrgica en el 10 por ciento de estos pacientes.^{95,152}

La gastroscistostomía o la duodenocistostomía endoscópicas son seguras y eficaces para tratar los quistes que se localizan adyacentes y adheridos a la pared gástrica o del duodeno proximal.¹⁵³ El porcentaje de éxito es de 95 por ciento. Ocurren recurrencia de los quistes y complicaciones como infección y hemorragia en el 10 por ciento de los enfermos.

La ascitis pancreática y el derrame pleural son complicaciones poco frecuentes de la pancreatitis crónica; sin embargo, se observan con frecuencia en la pancreatitis alcohólica. Hasta una tercera parte de estos pacientes pueden tener las dos complicaciones en forma simultánea.¹⁵⁴⁻¹⁵⁶ El tratamiento inicial debe consistir en dos a tres semanas de apoyo nutricional parenteral, inhibición de la secreción pancreática y paracentesis o toracocentesis repetidas. Alrededor del 40 a 50 por ciento de estos derrames de ascitis o pleurales se resuelven en forma espontánea.^{154,156} En los pacientes que no mejoran es necesario identificar el sitio de fuga de líquido por CPER y someterlos a reparación quirúrgica. Se ha notificado del tratamiento exitoso con somatostatina y colocación endoscópica de una férula, pero aún se requiere confirmación al respecto.¹⁵⁷⁻¹⁵⁹

Enfermedad pancreática en la fibrosis quística

Cada vez los médicos ven más pacientes adultos con fibrosis quística. El pronóstico para las personas con esta enfermedad ha mejorado mucho en los últimos años, y la supervivencia está aumentando con rapidez.¹⁶⁰ La

esperanza promedio de vida para los recién nacidos con fibrosis quística es de 40 años, el doble que hace 20 años.¹⁶¹ Además, existen motivos para esperar que el mayor uso del genotipo permita reconocer las formas nuevas de la enfermedad y que, en algunos heterocigotos los síntomas no ocurran sino hasta la edad adulta.

La fibrosis quística es causada por una conducción deficiente del cloro a través de la membrana apical de las células epiteliales afectadas. La conducción del cloro se altera por una mutación en el regulador de conductancia transmembrana de la fibrosis quística (RCFQ).¹⁶² Se han detectado más de 200 mutaciones diferentes del RCFQ, la más frecuente es la DF₅₀₈, que se encuentra en el 70 por ciento de los pacientes con fibrosis quística.¹⁶³ Algunos genotipos se asocian más con enfermedad pancreática. Por ejemplo, es de esperar que los individuos con el genotipo R117H/DF₅₀₈ sufran insuficiencia pancreática de larga evolución.¹⁶⁴

Se supone que el evento patogénico que causa la insuficiencia pancreática es la oclusión parcial o completa de los conductos y de las estructuras saculares por las secreciones acumuladas. Puede existir inflamación leve, y en ocasiones atrofia. En la mayoría de los casos se conservan las células de los islotes de Langerhans hasta etapas tardías de la enfermedad, aunque puede existir un trastorno común a las células exócrinas y endócrinas.¹⁶⁵

Es probable que alrededor del 90 por ciento de los pacientes con fibrosis quística lleguen a tener evidencia de insuficiencia pancreática. Al principio de la enfermedad ésta puede ser subclínica o leve, pero tiende a progresar. La malabsorción y el aumento en la pérdida de grasas y proteínas en las heces causan evacuaciones voluminosas, difíciles de eliminar por el inodoro. La flatulencia puede ser un síntoma importante. Puede ocurrir desnutrición y deficiencias de vitaminas liposolubles, en especial de vitamina E. Algunos pacientes, sobre todo los que tienen función pancreática residual, sufren dolor abdominal causado por episodios de pancreatitis aguda. Alrededor de una tercera parte de los enfermos tienen intolerancia a la glucosa y diabetes mellitus clínica, que es poco frecuente en niños y se vuelve más prevalente en los adultos, en los que tiene un inicio insidioso.^{166,167}

Al parecer ocurre enfermedad hepática en el 20 a 50 por ciento de los adultos, aunque la cirrosis franca no es común.¹⁶⁸ Las alteraciones de los conductos biliares se limitan a los intrahepáticos, y no aparecen estenosis del colédoco.¹⁶⁹ Son frecuentes los trastornos vesiculares, que incluyen vesículas pequeñas y, en el 10 por ciento de los casos, lodo biliar y cálculos.

Los estudios de imagenología, incluyendo la resonancia magnética, la TC y el ultrasonido, revelan alteraciones del páncreas en muchos pacientes. La RM puede mostrar de crecimiento lobular o local hasta atrofia generalizada. Ocurren diferentes grados de remplazo graso.^{170,171}

La clave del tratamiento es el remplazo con enzimas pancreáticas, de preferencia en forma de microesferas con capa entérica. Estas enzimas deben administrarse con los alimentos y en dosis pequeñas con los refrigerios. Por lo general las enzimas solo proporcionan alivio parcial de la malabsorción y la diarrea. Las dosis de las preparaciones enzimáticas varían, dependiendo de la edad y peso del paciente, la severidad de la deficiencia y el contenido de un alimento determinado. El tratamiento en dosis altas se asocia con mayor riesgo de uricosuria.¹⁷² Debido a que las enzimas pancreáticas pueden inactivarse por el ácido, se ha reportado que son más eficaces si se administra también un agente bloqueador de los receptores H₂ u omeprazol.^{173,174} El ácido ursodesoxicólico se ha usado para el tratamiento de la colestasis crónica.¹⁷⁵ La deficiencia concomitante de lactasa debe tratarse con restricción dietética y uso de preparaciones de lactasa.

Se ha realizado transferencia del gen somático del RCFQ en ratas por medio de la infusión retrógrada de adenovirus

recombinantes en las vías biliares a través del colédoco.¹⁷⁶

Neoplasias pancreáticas

Las principales neoplasias del páncreas son el endocrinoma, el cistadenoma, el cistadenocarcinoma y el adenocarcinoma de origen ductal. Aunque existen muchas técnicas diagnósticas potenciales, incluyendo el ultrasonido, la TC, la CPER y la biopsia por aguja, el pronóstico de los pacientes con carcinoma de páncreas sigue siendo muy malo. Este tema se analizará en la sección de Oncología.

Bibliografía

1. Sarles M, Adler G, Dani R, et al: The pancreatitis classification of Marseilles-Rome 1988. *scand J Gastroenterol* 24:641, 1989
2. Kelly TR: Gallstone pancreatitis: local predisposing factors. *Ann Surg* 200.479,1984
3. Singh M, Simsek H: Ethanol and the pancreas: current status. *Gastroenterology* 98:1051, 1990
4. Steer ML: Classification and pathogenesis of pancreatitis. *surg Clin North Am* 69:467, 1989
5. Ros E, Navarro S, Bru C, et al: Occult microlithiasis in 'idiopathic' acute pancreatitis : prevention of relapses by cholecystectomy or ursodeoxycholic acid therapy. *Gastroenterology* 101.1701, 1991
6. Lee SP, Nicholls JF, Park HZ: Biliary sludge as a cause of acute pancreatitis. *N Engl J Med* 326:589, 1992
7. Carr-Locke DL: Pancreas divisum: the controversy goes on? (editorial). *Endoscopy* 23:88,1991
8. Farmer RG, Winkelman EI, Brown HB, et al: Hyperlipoproteinemia and pancreatitis. *Am J Med* 54:161, 1973
9. Toskes PP: Hyperlipidemic pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am* 19:783,1990
10. Bess MA, Edis AJ, van Heerden JA: Hyperparathyroidism and pancreatitis: chance or a causal association? *JAMA* 243:246,1980

11. Sitges-Serra A, Alonso M, de Lecea C, et al: Pancreatitis and hyperparathyroidism. *Br J Surg* 75:158,1988
12. De Waele B, smitz J, Willems G: Recurrent pancreatitis secondary to hypercalcemia following vitamin D poisoning. *Pancreas* 4:378,1989
13. Mallory A, Kem F Jr: Drug-induced pancreatitis: a critical review. *Gastroenterology* 78:813,1980
14. Marshall JB: Acute pancreatitis: a review with an emphasis on new developments. *Arch Intern Med* 153:1185, 1993
15. Gallagher S, sankaran H, Williams JA: Mechanism of scorpion toxin-induced enzyme secretion in rat pancreas. *Gastroenterology* 80:970,1981
16. Dressel m, Goodale RL Jr, Arneson MA, et al: Pancreatitis as a complication of anticholinesterase insecticide intoxication. *Ann surg* 189:199,1979
17. Bennett IL, Cary FH, Mitchell GL, et al: Acute methyl alcohol poisoning: a review based on experiences in an outbreak of 323 cases. *Medicine (Baltimore)* 32:431,1953
18. Steer ML: Acute pancreatitis. *Textbook of Gastroenterology*. Yamada T, Ed. JB Lippincott Co, Philadelphia, 1991, p 1859
19. Okuno M, Himeno S, Kurokawa M, et al: Changes in serum leves of pancreatic isoamylase, lipase, trypsin and elastase 1 after endoscopic retrograde ancreatography. *Hepatogastroenterology* 32:87,1985
20. Bilbao MK, Dotter CT, Lee TG, et al: Complications of endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP): a study of 10,000 cases. *Gastroenterology* 70:314,1976
21. Hawes RH, Lehman GA: Complications of sphincter of Oddi manometryand their prevention. *Gastrointest Endosc Clin North Am* 3:107,1993
22. Thompson Js, Bragg LE, Hodgson PE, et al: Postoperative pancreatitis. *Surg Gynecol Obstet* 167:377,1988

23. Rattner DW, Gu ZY, Vlahakes GJ, et al: Hyperamylasemia after cardiac surgery: incidence, significance, and management. *Ann Surg* 209:279,1989
24. Haas GS, Warshaw AL, Daggett WM, et al: Acute pancreatitis after cardiopulmonary bypass. *Am J Surg* 149:508, 1985
25. Fernández-Cruz L, Targarona EM, Cugat E, et al: Acute pancreatitis after renal transplantation. *Br J Surg* 76:1132, 1989
26. Aziz S, Bergdahl L, Baldwin JC, et al: Pancreatitis after cardiac and cardiopulmonary transplantation. *Surgery* 97:653, 1985
27. Eaker EY, Toskes PP: Case report: systemic lupus erythematosus presenting initially with acute pancreatitis and a review of the literature. *Am J Med Sci* 297:38, 1989
28. Marshall JB, Kretschmar JM, Gerhardt DC, et al: Gastrointestinal manifestations of mixed connective tissue disease. *Gastroenterology* 98:1232, 1990
29. Reynolds JC, Inman RD, Kimberly RP, et al: Acute pancreatitis in systemic lupus erythematosus: report of twenty cases and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 61:25,1982
30. Serrano López MC, Yebra Bango M, López Bonet E, et al: Acute pancreatitis and systemic lupus erythematosus: necropsy of a case and review of the pancreatic vascular lesions. *Am J Gastroenterol* 86:764, 1991
31. Schwartz Ms, Brandt LJ: The spectrum of pancreatic disorders in patients with the acquired immune deficiency syndrome. *Am J Gastroenterology* 84:459,1989
32. Wilcox CM, Forsmark CE, Grendell JH, et al: Cytomegalovirus-as-sociated acute pancreatic disease in patients with acquired immunodeficiency syndrome: report on two patients. *Gastroenterology* 99:263,1990
33. Murthy UK, DeGregorio F, Oates RP, et al: Hyperamylasernia in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Gastroenterology* 87:332, 1992
34. Khuroo Ms, iargar sA, Yattoo GN, et al: Ascaris induced acute pancreatitis. *Br J Surg* 79:1335,1992
35. Steer ML, Meldolesi J: The cell biology of experimental pancreatitis. *N Engl J Med* 316:144,1987

36. Nagai H, Henrich H, Wünsch PH, et al: Role of pancreatic enzymes and their substrates in autodigestion of the pancreas: in vitro studies with isolated rat pancreatic acini. *Gastroenterology* 96:838, 1989
37. Steer ML: Etiology and pathophysiology of acute pancreatitis. *The Pancreas: Biology, Pathobiology, and Disease*, 2nd ed. Go VLW, DiMagno EP, Gardner JD, et al, Eds. Raven Press, New York, 1993, p 581
38. Cox DW, Breckenridge WC, Uttle JA: Inheritance of apolipoprotein C-II deficiency with hypertriglyceridemia and pancreatitis. *N Engl J Med* 299:1421, 1978
39. Clavien PA, Robert J, Meyer P, et al: Acute pancreatitis and normoamylasemia: not an uncommon combination. *Ann Surg* 210:614, 1989
40. Spechler SJ, Dalton JW, Robbins AH, et al: Prevalence of normal serum amylase levels in patients with acute alcoholic pancreatitis. *Dig Dis Sci* 28:865, 1983
41. Warshaw AL, Fuller AF Jr: Specificity of increased renal clearance of amylase in diagnosis of acute pancreatitis. *N Engl J Med* 292:325, 1975
42. Pieper-Bigelow C, Strocchi A, Levitt MD: Where does serum amylase come from and where does it go? *Gastroenterol Clin North Am* 19:793, 1990
43. Steinberg WM, Goldstein SS, Davis ND, et al: Diagnostic assays in acute pancreatitis: a study of sensitivity and specificity. *Ann Intern Med* 102:576, 1985
44. Flamion B, Delhay M, Horanyi Z, et al: Comparison of elastase-1 with amylase, lipase, and trypsin-like immunoreactivity in the diagnosis of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 82:532, 1987
45. Levitt MD, Eckfeldt JH: Diagnosis of acute pancreatitis. *The Pancreas: Biology, Pathobiology, and Disease*, 2nd ed. Go VLW, DiMagno EP, Gardner JD, et al, Eds. Raven Press, New York, 1993, p613
46. Matsuda Y, Ogawa M, Nishijima J, et al: Usefulness of determination of serum immunoreactive pancreatic phospholipase A2 content for early identification of severe pancreatitis. *Hepatogastroenterology* 33:214, 1986

47. Lake-Bakaar G, McKavanagh S, Gatus B, et al: The relative values of serum immuno-reactive trypsin concentration and total amylase activity in the diagnosis of mumps, chronic renal failure, and pancreatic disease. *Scand J Gastroenterology* 15:97, 1980
48. Susman N, Hammerman AM, Cohen E: The renal halo sign in pancreatitis. *Radiology* 142:323, 1982
49. Silverstein W, Isikoff MB, Hill MC, et al: Diagnostic imaging of acute pancreatitis: prospective study using CT and sonography. *Am J Roentgenol* 137:497, 1981
50. Jeffery RB Jr: Sonography in acute pancreatitis. *Radiol Clin North Am* 27:5, 1989
51. Balthazar EJ: CT diagnosis and staging of acute pancreatitis. *Radiol Clin North Am* 27:19, 1989
52. Balthazar EJ, Robinson DL, Megibow AJ, et al: Acute pancreatitis: value of CT in establishing prognosis. *Radiology* 174:331, 1990
53. Johnson CD, Stephens DH, Sarr MG: CT of acute pancreatitis: correlation between lack of contrast enhancement and pancreatic necrosis. *Am J Roentgenol* 156:93, 1991
54. Hill MC, Huntington DK: Computed tomography and acute pancreatitis. *Gastroenterology Clin North Am* 19:811, 1990
55. Clavien PA, Hauser H, Meyer P, et al: Value of contrast-enhanced computerized tomography in the early diagnosis and prognosis of acute pancreatitis: a prospective study of 202 patients. *Am J Surg* 155:457, 1988
56. Gerzof SG, Banks P A, Robbins AH, et al: Early diagnosis of pancreatic infection by computed tomography-guided aspiration. *Gastroenterology* 93:1315, 1987
57. Bradley EL III, Allen K: A prospective longitudinal study of observation versus surgical intervention in the management of necrotizing pancreatitis. *Am J Surg* 161:19, 1991
58. Barkin JS, Ferstenberg RM, Panullo W, et al: Endoscopic retrograde holangiopancreatography in pancreatic trauma. *Gastrointest Endosc* 34:102, 1988

59. Kozarek RA, Ball TJ, Patterson DJ, et al: Endoscopic transpapillary therapy for disrupted pancreatic duct and peripancreatic fluid collections. *Gastroenterology* 100:1362,1991
60. Helfat A, Berk JE, Fridhandler L: The prevalence of macroamylasemia: further study. *Am J Gastroenterol* 62:54, 1974
61. Levitt MD, Ellis CJ, Meier PB: Extrapancreatic origin of chronic unexplained hyperamylasemia. *N Engl J Med* 302:670, 1980
62. London NM, Neoptolemos JP, Lavelle J, et al: Contrast-enhanced abdominal computed tomography scanning and prediction of severity of acute pancreatitis: a prospective study. *Br J Surg* 76:268,1989
63. Beger HG: Surgical management of necrotizing pancreatitis. *Surg Clin North Am* 69:529,1989
64. Steinberg WM: Predictors of severity of acute pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am* 19:849,1990
65. Ranson JH. Etiological and prognostic factors in human acute pancreatitis: a review. *Am J Gastroenterol* 77:633, 1982
66. Blamey SL, Imrie CW, O'Neill J, et al: Prognostic factors in acute pancreatitis. *Gut* 25:1340,1984
67. Larvin M, McMahon MJ: APACHE-II score for assessment and monitoring of acute pancreatitis. *Lancet* 2:201,1989
68. Karimani I, Porter KA, Langevin E, et al: Prognostic factors in sterile pancreatic necrosis. *Gastroenterology* 103:1636,1992
69. Renner IG, Savage WT III, Pantoja JL, et al: Death due to acute pancreatitis: a retrospective analysis of 405 autopsy cases. *Dig Dis Sci* 30:1005, 1985
70. Forsmark CE, Grendell JH: Complications of pancreatitis. *Seminars in Gastrointestinal Disease* 2:165,1991
71. Estrada RV, Moreno J, Martinez E, et al: Pancreatic encephalopathy. *Acta Neurol Scand* 59:135, 1979
72. Jacob HS, Goldstein IM, Shapiro I, et al: Sudden blindness in acute pancreatitis: possible role of complement-induced retinal leukoembolization. *Arch Intern Med* 141:134,1981

73. Sorensen EV: Subcutaneous fat necrosis in pancreatic disease: a review and two new case reports. J Clin Gastroenterol 10:71, 1988
74. Bradley EL III, Clements JL, Gonzalez AC: The natural history of pancreatic pseudocysts: a unified concept of management. Am J Surg 137:135,1979
75. Yeo CJ, Bastidas JA, Lynch-Nyhan A, et al: The natural history of pancreatic pseudocysts documented by computed tomography. Surg Gynecol Obstet 170:411, 1990
76. Lumsden A, Bradley EL III. Secondary pancreatic infections. Surg Gynecol Obstet 170:459,1990
77. Sarr MG, Sanfrey H, Cameron JL: Prospective, randomized trial of nasogastric suction in patients with acute pancreatitis. Surgery 100:500,1986
78. Broe PJ, Zinner MJ, Cameron JL: A clinical trial of cimetidine in acute pancreatitis. Surg Gynecol Obstet 154:13,1982
79. Olazabal A, Fuller R: Failure of glucagon in the treatment of alcoholic pancreatitis. Gastroenterology 74:489,1978
80. Cameron JL, Mehigan D, Zuidema GD: Evaluation of atropine in acute pancreatitis. Surg Gynecol Obstet 148:206,1979
81. Choi TK, Mok F, Zhan WH, et al : Somatostatin in the treatment of acute pancreatitis: a prospective randomised controlled trial. Gut 30:223,1989
82. D' Amico D, Favia G, Biasiato R, et al: The use of somatostatin in acute pancreatitis-results of a multicenter trial. Hepatogastroenterology 37:92, 1990
83. Gj0rup I, Roikjr O, Andersen B, et al: A double-blinded multicenter trial of somatostatin in the treatment of acute pancreatitis. Surg Gynecol Obstet 175:397,1992
84. Steinberg WM, Schlesselman SE: Treatment of acute pancreatitis: comparison of animal and human studies. Gastroenterology 93:1420,1987
85. Imrie CW, Benjamin LS, Ferguson JC, et al: A single-center double-blind trial of Trasylol therapy in primary acute pancreatitis. Br J Surg 65:337,1978

86. Büchler M, Malfertheiner P, Uhl W, et al: Gabexate mesilate in human acute pancreatitis. *Gastroenterology* 104:1165, 1993
87. Mayer AD, McMahon MJ, Corfield AP, et al: Controlled clinical trial of peritoneal lavage for the treatment of severe acute pancreatitis. *N Engl J Med* 312:399, 1985
88. Ihse I, Evander A, Holmberg JT, et al: Influence of peritoneal lavage on objective prognostic signs in acute pancreatitis. *Ann Surg* 204:122, 1986
89. Ranson JHC, Berman R5: Long peritoneal lavage decreases pancreatic sepsis in acute pancreatitis. *Ann Surg* 211:708, 1990
90. Bradley EL III: Antibiotics in acute pancreatitis: current status and future directions. *Am J Surg* 158:472, 1989
91. Finch WT, Sawyers JL, Schenker S: A prospective study to determine the efficacy of antibiotics in acute pancreatitis. *Ann Surg* 183:667, 1976
92. Howes R, Zuidema GD, Cameron JL: Evaluation of prophylactic antibiotics in acute pancreatitis. *J Surg Res* 18:197, 1975
93. Pederzoli P, Bassi C, Vesentini S, et al: A randomized multicenter clinical trial of antibiotic prophylaxis of septic complications in acute necrotizing pancreatitis with mepimex. *Surg Gynecol Obstet* 176:480, 1993
94. Ranson JHC: The role of surgery in the management of acute pancreatitis. *Ann Surg* 211:382, 1990
95. Van Sonnenberg E, Wittich GR, Casola G, et al: Percutaneous drainage of infected and noninfected pancreatic pseudocysts: experience in 101 cases. *Radiology* 170:757, 1989
96. Brolin RE, Flancbaum L, Ercoli FR, et al: Limitations of percutaneous catheter drainage of abdominal abscesses. *Surg Gynecol Obstet* 173:203, 1991
97. Lang EG, Paolini RM, Pottmeyer A: The efficacy of percutaneous versus surgical drainage of pancreatic abscesses and pseudocysts: a prospective study of 85 patients. *South Med J* 84:55, 1991

98. Neoptolemos JP, Carr-Locke DL, London NJ, et al: Controlled trial of urgent endoscopic retrograde cholangiopancreatography and endoscopic sphincterotomy versus conservative treatment for acute pancreatitis due to gallstones. *Lancet* 2:979,1988
99. Fan ST, Lai ECS, Mok FPT, et al: Early treatment of acute biliary pancreatitis by endoscopic papillotomy. *N Engl J Med* 328:228, 1993
100. Sax HC, Wamer BW, Talamini MA, et al: Early total parenteral nutrition in acute pancreatitis: lack of beneficial effects. *Am J Surg* 153:117,1987
101. Pisters PWT, Ranson JHC: Nutritional support for acute pancreatitis. *Surg Gynecol Obstet* 175:275,1992
102. Riela A, Zinsmeister AR, Melton LJ, et al: Trends in the incidence and clinical characteristics of chronic pancreatitis. *Pancreas* 5:727, 1990
103. Frezza M, di Padova C, Pozzato G, et al: High blood alcohol levels in women: the role of decreased gastric alcohol dehydrogenase activity and first-pass metabolism. *N Engl J Med* 322:95, 1990.103a. Ammann RW: Chronic pancreatitis in the elderly. *Gastroenterol Clin North Am* 19:905,1990
104. Walsh TN, Rinde J, Theis BA, et al: Minimal change chronic pancreatitis. *Gut* 33:1566,1992
105. Pitchumoni CS: "Tropical" or "nutritional" pancreatitis-an update. *Pancreatitis: Concepts and Classification*. Gyr KE, Singer MV, Sarles H, Eds. Elsevier Science Publishers, Amsterdam, 1984, p 359
106. Konzen KM, Perrault J, Moir C, et al: Long-term follow-up of young patients with chronic hereditary or idiopathic pancreatitis. *Mayo Clin Proc* 68:449,1993
107. Moir CR, Konzen KM, Perrault J: Surgical therapy and long-term follow-up of childhood hereditary pancreatitis. *J Pediatr Surg* 27:282,1992
108. Miller AR, Nagomey DM, Sarr MG: The surgical spectrum of hereditary pancreatitis in adults. *Ann Surg* 215:39,1992
109. Girard RM, Dubé S, Archambault AP: Hereditary pancreatitis: report of an affected Canadian kindred and review of the disease. *Can Med Assoc J* 125:576,1981

110. Sarles H, Bemard JP, Johnson C: Pathogenesis and epidemiology of chronic pancreatitis. *Annu Rev Med* 40:453,1989
111. Kalthoff L, Layer P, Clain JE, et al: The course of alcoholic and nonalcoholic chronic pancreatitis. *Dig Dis Sci* 29:953,1984
112. Ammann RW, Buehler H, Muench R, et al: Differences in the natural history of idiopathic (non-alcoholic) and alcoholic chronic pancreatitis: a comparative long-term study of 287 patients. *Pancreas* 2:368,1987
113. Ferrucci JT Jr: Body ultrasonography (pt 2). *N Engl J Med* 300:590, 1979
114. Thoeni RF, Gorczyca DP: Non-invasive pancreatic imaging in inflammatory diseases. *Seminars in Gastrointestinal Disease* 2:152,1991
115. Samer M, Cotton PB: Classification of pancreatitis. *Gut* 25:756,1984
116. Malfertheiner P, Büchler M: Correlation of imaging and function in chronic pancreatitis. *Radiol Clin North Am* 27:51,1989
117. Nagata A, Homma T, Tamai K, et al: a study of chronic pancreatitis by serial endoscopic pancreatography. *Gastroenterology* 81:884,1981
118. DiMagno EP, Layer P, Clain JE: Chronic pancreatitis. *The Pancreas: Biology, Pathobiology, and Disease*. Go VLW, DiMagno EP, Gardner JD, et al, Eds. Raven Press, New York, 1993, p 665
119. Lankisch PG, Brauneis J, Otto J, et al: Pancreolauryl and NBT -P ABA tests: are serum tests more practicable alternatives to urine tests in the diagnosis of exocrine pancreatic insufficiency? *Gastroenterology* 90:350,1986
120. Brugge WR, Goff JS, Allen NC, et al: Development of a duallabel Schilling test for pancreatic exocrine function based on the differential absorption of cobalamin bound to intrinsic factor and R protein. *Gastroenterology* 78:937,1980
121. Chen WL, Morishita R, Eguchi T, et al: Clinical usefulness of duallabel schilling test for pancreatic exocrine function. *Gastroenterology* 96:1337,1989
122. Domschke S, Heptner G, Kolb S, et al: Decrease in plasma amino acid level after secretin and pancreozymin as an indicator of exocrine pancreatic function. *astroenterology* 90:1031, 1986

123. Gullo L, Pezzilli R, Ventrucchi M, et al: Caerulein induced plasma amino acid decrease: a simple, sensitive, and specific test of pancreatic function. *Gut* 31:926,1990
124. Maringhini A, Jones JD, Nelson DK, et al: Is plasma amino acid concentration (AA) after CCK-OP an accurate measurement of exocrine pancreatic function? *Pancreas* 5:721, 1990
125. LansJJ, Geenen JE, Johanson JF, et al: Endoscopic therapy in patients with pancreas divisum and acute pancreatitis: a prospective, randomized, controlled clinical trial. *Gastrointest Endosc* 38:430, 1992
126. Lehman GA, Sherman S, Nishi R, et al: Pancreas divisum: results of minor papilla sphincterotomy. *Gastrointest Endosc* 39:1,1993
127. Trapnell JE: Chronic relapsing pancreatitis: a review of 64 cases. *Br J surg* 66:471,1979
128. Slaff J, Jacobson D, Tillman CR, et al: Protease-specific suppression of pancreatic exocrine secretion. *Gastroenterology* 87:44,1984
129. Isaksson G, Ihse I: Pain reduction by an oral pancreatic enzyme preparation in chronic pancreatitis. *Dig Dis* 28:97, 1983
130. Ramo OJ, Puolakkainen PA, Seppala K, et al: Self-administration of enzyme substitution in the treatment of exocrine pancreatic insufficiency. *Scand J Gastroenterol* 24:688, 1989
131. Banks P A: Management of pancreatic pain. *Pancreas* 6(suppl 1):S52, 1991
132. Pap A, Nauss LA, DiMagno EP: Is percutaneous celiac plexus block (PCPB) associated with pain relief in chronic pancreatitis? A comparison among analgesic, alcohol and steroid PCPB. *Pancreas* 5:725,1990
133. Alvarez C, Widdison AL, Reber HA: New perspectives in the surgical management of chronic pancreatitis. *Pancreas* 6(suppl 1):576, 1991
134. Sherman S, Lehman GA, Hawes RH, et al: Pancreatic ductal stones: frequency of successful endoscopic removal and improvement in symptoms. *Gastrointest Endosc* 37:511; 1991

135. Fuji T, Amano H, Ohmura R, et al: Endoscopic pancreatic sphincterotomy technique and evaluation. *Endoscopy* 21 :27, 1989
136. Geenen JE, Rolny P: Endoscopic therapy of acute and chronic pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 37:377, 1991
137. Huibregtse K, Schneider B, Vrij AA, et al: Endoscopic pancreatic drainage in chronic pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 34:9, 1988
138. Kozarek RA, Patterson DJ, Ball TJ, et al: Endoscopic placement of pancreatic stents and drains in the management of pancreatitis. *Ann surg* 209:261. 1989
139. Cremer M, Deviere J, Delhaye M, et al: stenting in severe chronic pancreatitis: results of medium-term follow-up in seventy-six patients. *Endoscopy* 23:171. 1991
140. Kozarek RA, Ball TJ, Patterson DJ: Endoscopic approach to pancreatic duct calculi and obstructive pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 87:600, 1992
141. Delhaye M, Vandermeeren A, Baize M, et al: Extracorporeal shockwave lithotripsy of pancreatic calculi. *Gastroenterology* 102:610, 1992
142. DiMagno EP, Malagelada JR, Go VLW: Relationship between alcoholism and pancreatic insufficiency. *New York Academy of Sciences* 252:200, 1975
143. Ammann RW, Akovbiantz A, Largiader F, et al: Course and outcome of chronic pancreatitis: longitudinal study of a mixed medical-surgical series of 245 patients. *Gastroenterology* 86:820, 1984
144. DiMagno EP, Go VLW, Summerskill WHJ: Relations between pancreatic enzyme outputs and malabsorption in severe pancreatic insufficiency. *N Engl J Med* 288:813, 1973
145. Lembcke B, Kraus B, Lankisch PG: small intestinal function in chronic relapsing pancreatitis. *Hepatogastroenterology* 32:149, 1985
146. Gullo L, Parenti M, Monti L, et al: Diabetic retinopathy in chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 98:1577, 1990

147. Vitas GJ, Sarr MG: Selected management of pancreatic pseudocysts: operative versus expectant management. *surgery* 111:123, 1992
148. Newell KA, Liu T, Aranha GV, et al: Are cystgastrostomy and cystjejunostomy equivalent operations for pancreatic pseudocysts? *surgery* 108:635,1990
149. Mullins RJ, Malangoni MA, Bergamini TM, et al: Controversies in the management of pancreatic pseudocysts. *Am J Surg* 155:165,1988
150. Kiviluoto T, Kivisaari L, Kivilaakso E, et al: Pseudocysts in chronic pancreatitis: surgical results in 102 consecutive patients. *Arch Surg* 124:240,1989
151. Andersson R, Janzon M, Sundberg I, et al: Management of pancreatic pseudocysts. *Br J Surg* 76:550,1989
152. Freeny PC, Lewis GP, Traverso LW, et al: Infected pancreatic fluid collections: percutaneous catheter drainage. *Radiology* 167:431,1988
153. Cremer M, Deviere J, Engelholm L: Endoscopic management of cysts and pseudocysts in chronic pancreatitis: long-term follow-up after 7 years of experience. *Gastrointest Endosc* 35:1,1989
154. Sankaran S, Walt AJ: Pancreatic ascites: recognition and management. *Arch Surg* 111:430, 1976
155. Cameron JL: Chronic pancreatic ascites and pancreatic pleural effusions. *Gastroenterology* 74:134,1978
156. Rockey DC, Cello JP: Pancreaticopleural fistula: report of 7 patients and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 69:332,1990
157. Gislason H, Grønbech JE, Søreide O: Pancreatic ascites: treatment by continuous somatostatin infusion. *Am J Gastroenterol* 86:519,1991
158. Pezzilli R, Gullo L, Stefano MD, et al: Treatment of pancreatic ascites with somatostatin. *Pancreas* 8:120,1993

159. Kozarek RA, Ball TJ, Patterson DJ, et al. Endoscopic transpapillary therapy for disrupted pancreatic duct and peripancreatic fluid collections. *Gastroenterology* 100:1362,1991
160. Walters S, Britton J, Hodson ME: Demographic and social characteristics of adults with cystic fibrosis in the United Kingdom. *BMJ* 306:549,1993
161. Elbom JS, Shale DJ, Britton JR: Cystic fibrosis: current survival and population estimates to the year 2000. *Thorax* 46:881, 1991
162. Rommens JM, Iannuzzi MC, Kerem B, et al: Identification of the cystic fibrosis gene: chromosome walking and jumping. *Science* 245:1059,1989
163. Kerem E, Corey M, Bat-Sheva K, et al: The relation between genotype and phenotype in cystic fibrosis-analysis of the most common mutation (ΔF_{508}). *N Engl J Med* 323:1517, 1990
164. Correlation between genotype and phenotype in patients with cystic fibrosis. The Cystic Fibrosis Genotype-Phenotype Consortium. *N Engl J Med* 329:1308,1993
165. Moran A, Diem P, Klein DJ, et al: Pancreatic endocrine function in cystic fibrosis. *J Pediatr* 118:715,1991
166. Hodson ME: Diabetes mellitus and cystic fibrosis. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 6:797, 1992
167. De Schepper J, Hachimi-Idrissi S, Smits J, et al: First-phase insulin release in adult cystic fibrosis patients: correlation with clinical and biological parameters. *Horm Res* 38:260,1992
168. De Arce M, O'Brien S, Hegarty J, et al: Deletion ΔF_{508} and clinical expression of cystic fibrosis-related liver disease. *Clin Genet* 42:271,1992
169. O'Brien S, Keogan M, Casey M, et al: Biliary complications of cystic fibrosis. *Gut* 33:387,1992
170. Tham RT, Heyerman HG, Falke TH, et al: Cystic fibrosis: MR imaging of the pancreas. *Radiology* 179:183,1991

171. Heijerman HG, Tjon a Tham RT, Bakker W, et al: Quantitative assessment of pancreatic function by magnetic resonance in cystic fibrosis. *Neth J Med* 43:59,1993
172. Robinson PJ, Sly PD: High dose pancreatic enzymes in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 65:311,1990
173. Heijerman HG, Lamers CB, Dijkman JH, et al: Ranitidine compared with the dimethylprostaglandin E2 analogue enprostil as adjunct to pancreatic enzyme replacement in adult cystic fibrosis. *Scand J Gastroenterol Suppl* 178:26, 1990
174. Heijerman HG, Lamers CB, Bakker W, et al: Improvement of fecal fat excretion after addition of omeprazole to pancreas in cystic fibrosis is related to residual exocrine function of the pancreas. *Dig Dis Sci* 38:1, 1993
175. Cotting J, Lentze MJ, Reichen J: Effects of ursodeoxycholic acid treatment on nutrition and liver function in patients with cystic fibrosis and longstanding cholestasis. *Gut* 31:918,1990
176. Yang Y, Raper SE, Cohn JA, et al: An approach for treating the hepatobiliary disease of cystic fibrosis by somatic gene transfer. *Proc Natl Acad Sci USA* 90:4601,1993

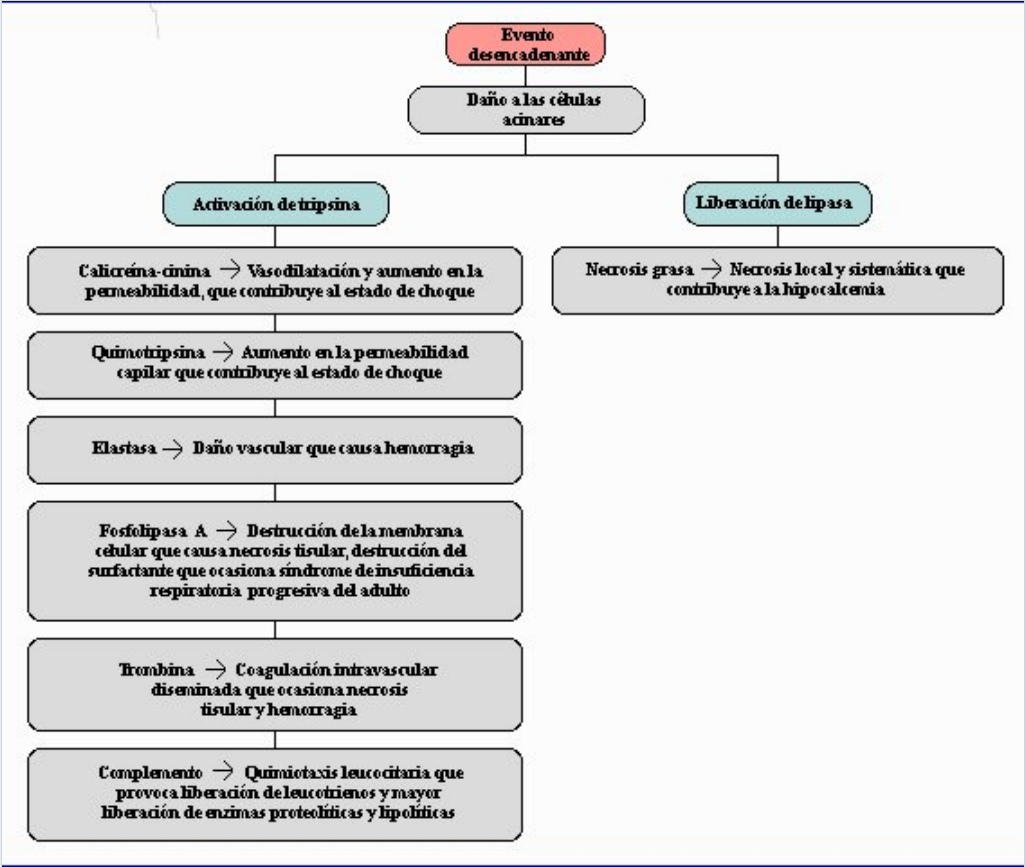


Figura 1 Fisiopatología de la pancreatitis aguda El algoritmo muestra la fisiopatología de la pancreatitis aguda y los efectos sistémicos de las enzimas pancreáticas.

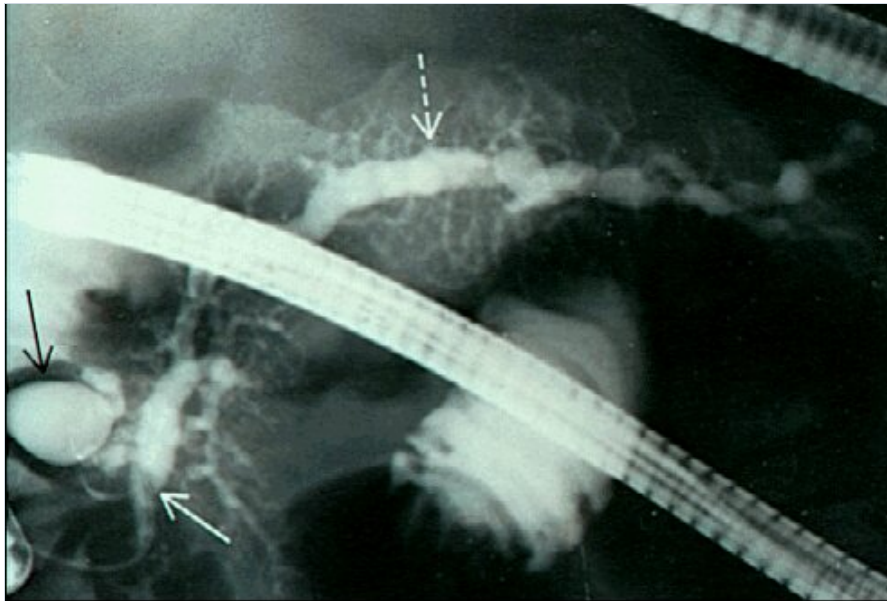


Figura 2 CPER en un paciente con pancreatitis alcohólica Colangiopancreatografía endoscópica retrógrada en un paciente con pancreatitis alcohólica que muestra dos segmentos del endoscopio flexible, que pueden identificarse por las marcas radiolúcidas transversales. Después de que el endoscopio con vista lateral se pasa a través de la boca hacia el duodeno, se avanza un catéter a través de un canal del instrumento hasta que entra al conducto pancreático. A continuación se inyecta material radiopaco de contraste para permitir la visualización del sistema de conductos pancreáticos. El conducto pancreático (flecha blanca interrumpida) muestra áreas de dilatación segmentaria con ensanchamiento de la luz y distorsión de sus paredes. Los conductos pequeños que desembocan en el principal están muy angostados. Se observa un pequeño pseudoquistes (flecha negra) que contiene material de contraste cerca de la entrada del catéter al ámpula de Vater (flecha blanca continua). Si el pseudoquiste crece puede bloquear la porción distal del conducto pancreático principal.

VI LITIASIS VESICULAR Y ENFERMEDADES DE LAS VIAS BILIARES

DR. EMMET B. KEEFFE

La colelitiasis y las enfermedades inflamatorias del tracto biliar constituyen uno de los principales problemas de salud en los Estados Unidos. Aproximadamente el 10 por ciento de los adultos mayores de 40 años tiene cálculos biliares.¹ Esta prevalencia es significativamente mayor en mujeres que en hombres. En un estudio epidemiológico de individuos de 30 o más años de edad, se encontraron cálculos de reciente aparición en el 2.2 por ciento de los varones y en el 2.9 por ciento de las mujeres durante un periodo de cinco años.² Además, la prevalencia aumenta con la edad,³ y el peso corporal excesivo, la reducción rápida de peso y el embarazo también parecen constituir factores de riesgo.⁴⁻⁷ En los Estados Unidos se gastaron durante 1991 más de 5 billones de dólares para el tratamiento de la enfermedad por cálculos vesiculares, y se realizaron alrededor de 600,000 colecistectomías.⁸

Composición de la bilis y formación de cálculos

Los componentes de la bilis incluyen bilirrubina, colesterol, fosfolípidos y ácidos grasos, agua, electrolitos y otras sustancias orgánicas e inorgánicas.

En las vías biliares y la vesícula se forman dos tipos principales de litos, de colesterol y de pigmento. Los cálculos de colesterol se componen principalmente (70 a 90 por ciento) de colesterol y están constituidos por capas múltiples de cristales de colesterol y de glucoproteínas de mucina. Aunque los cálculos de colesterol pueden calcificarse, pocas veces son visibles en las radiografías simples de abdomen. Los cálculos de pigmento contienen una amplia variedad de componentes orgánicos e inorgánicos, incluyendo bilirrubinato de calcio (40 a 50 por ciento del peso seco). En Europa y en los Estados Unidos el 70 al 80 por ciento de los cálculos son de colesterol, y el resto son de pigmentos.

FORMACION DE LOS CALCULOS DE PIGMENTOS

Se sabe muy poco acerca de la patogenia de los cálculos de pigmentos.⁹ Los cálculos de pigmento negro se observan sobre todo en pacientes con cirrosis o anemia hemolítica y se localizan principalmente en la vesícula biliar. Los cálculos de pigmento café, que son comunes entre los asiáticos, son los que con más frecuencia aparecen de novo en el colédoco, y se asocian con infección de las vías biliares. Los cálculos de pigmento suelen ser radiopacos y pueden verse en las radiografías simples de abdomen.

FORMACION DE LOS CALCULOS DE COLESTEROL

El colesterol es un componente menor, pero clínicamente significativo, de la bilis [*ver tabla 1*], es insoluble en agua y se precipita a menos que se mantenga en solución con las sales biliares. Las moléculas de las sales biliares poseen regiones hidrofílicas (solubles en agua) y regiones hidrofóbicas (solubles en grasas), que son las responsables de la capacidad que tienen estos compuestos para disolver al colesterol. Las moléculas de sales biliares en agua, a concentraciones que varían de 2 a 4 mM (la concentración micelar crítica o CMC) forman complejos esféricos llamados micelios; en éstos, las porciones finales de las moléculas, que son hidrofílicas y cargadas negativamente, se

dirigen para afuera, hacia el agua, y las regiones hidrofóbicas no cargadas se dirigen hacia el centro de la esfera, o se acercan entre sí. Las moléculas de colesterol están encerradas en el interior hidrofóbico.

Tabla 1 Características de los componentes principales de la bilis			
Componentes	Porcentaje en la bilis	Solubilidad en agua	Propiedades fisicoquímicas
Colesterol	5	Muy pobre	Se precipitará en soluciones acuosas
Sales biliares	65-90	Solubles; tienen regiones polares y no polares	Capaces de solubilizar colesterol y fosfolípidos en fase acuosa
Fosfolípidos	2-25	Pobre	Se acomodan entre las moléculas de sales biliares, incrementando por lo tanto su capacidad para solubilizar colesterol.

Un micelio compuesto sólo de sales biliares requiere de 50 moléculas para rodear a una molécula única de colesterol. El hecho de que haya fosfolípidos intercalados, principalmente lecitina, entre las moléculas de sales biliares, mejora la eficacia con la cual los micelios solubilizan al colesterol. Estos micelios mixtos [ver figura 1], como son los que existen en la bilis, requieren solamente siete moléculas de sales biliares para solubilizar una molécula de colesterol.

Figura 1
Formación de micelios mixtos

Las moléculas de sales biliares libres se encuentran en equilibrio con los micelios mixtos en una solución acuosa. La concentración molar combinada de sales biliares y fosfolípidos es aproximadamente 11 veces mayor que la del colesterol.

La formación de cálculos de colesterol está potencializada por la secreción hepática de una bilis que contenga exceso de colesterol en relación con la concentración de sales biliares. Esto ocurre con más frecuencia por aumento en la concentración de colesterol en la bilis, pero también puede ser causado por menor secreción de ácidos biliares en ciertos padecimientos.¹⁰ El exceso de colesterol se solubiliza en micelios y en vesículas compuestas de dos capas de fosfolípidos. Al parecer se forman cristales de colesterol en la superficie de estas vesículas.¹¹ Sin embargo, la bilis sobresaturada no es el único factor que influye en la formación de cálculos. Las proteínas biliares y las lipoproteínas tienen también la capacidad para promover la nucleación de microcristales y el crecimiento de los cálculos.¹ También participa la estasis biliar.

Se considera que el lodo biliar (una mezcla de mucina, vesículas, microcristales de colesterol y bilirrubinato de calcio) es el precursor de la mayoría de los cálculos.¹¹ Con frecuencia se forman lodo biliar y cálculos durante el

embarazo, la nutrición parenteral y la pérdida rápida de peso.^{1,12-14}

La velocidad de formación de los cálculos se ha calculado a través del análisis del depósito de radiocarbono producido por las explosiones de las bombas nucleares en la atmósfera.¹⁵ Una vez que comienza a formarse el cálculo, su radio aumenta en tamaño a una velocidad promedio de 2.6 mm/año. El lito llega a tener un tamaño que varía entre algunos milímetros y un centímetro o más. Los síntomas, cuando ocurren, aparecen en un promedio de 8 años, pero no antes de 2 años después de que comienza la formación del cálculo.¹⁵

Colelitiasis y colecistitis

Los pacientes que tienen cálculos en las vías biliares o en la vesícula presentan síndromes que varían desde un padecimiento agudo o aún fulminante, hasta una enfermedad crónica sintomática o silenciosa. De hecho, la mayoría de los cálculos vesiculares permanecen asintomáticos durante la vida del paciente. Es difícil asegurar esto porque la mayoría de los síntomas de la litiasis vesicular no son específicos de este padecimiento.¹⁶ Durante cualquier estadio de la enfermedad, la obstrucción del conducto cístico o del colédoco por un cálculo proveniente de la vesícula puede ocasionar inflamación aguda.

COLECISTITIS AGUDA

La obstrucción del conducto cístico, casi siempre ocasionada por un cálculo, produce inflamación aguda de la vesícula. Existe coledocitis en el 95 por ciento de los pacientes con colecistitis aguda. Los casos ocasionales de coledocitis alitiásica suelen asociarse con cirugía previa, traumatismo reciente o sepsis.¹⁷

Manifestaciones clínicas

Los síntomas de la colecistitis aguda incluyen náusea, vómito, fiebre, dolor abdominal severo e hipersensibilidad en el cuadrante superior derecho.

El dolor severo ocasionado por el alojamiento de un cálculo en un conducto es llamado cólico. El cólico biliar está más asociado con cálculos en el cístico que en el colédoco. La mayoría de los enfermos con cólico biliar tienen un dolor severo, continuo, que dura de 15 a 60 minutos o más.¹⁷ Este se presenta, en forma típica, en el epigastrio y se movilizaba hacia el cuadrante superior derecho, puede irradiarse por los lados hacia la espalda o directamente hacia el área que se encuentra entre las escápulas; es extraordinariamente intenso y suele comenzar de manera súbita y ceder gradualmente. En una minoría de casos la severidad del dolor fluctúa ligeramente una vez que éste alcanza una meseta, pero permanece cuando menos con severidad moderada a lo largo de este periodo. Algunos sujetos describen el dolor como muy agudo o lancinante, mientras que otros lo refieren como profundo o cólico.

Los pacientes con colecistitis aguda sufren anorexia, náusea de mediana intensidad y fiebre de 38 a 39°C (100.4 a 102.2°F). Una proporción moderada nota la presencia de orina oscura e ictericia escleral. La mayoría de los enfermos ictericos tienen cálculos en el colédoco cuando se les realiza la cirugía. Los pacientes lucen enfermos por varios días a una semana antes de que ceda completamente el ataque agudo.

Exploración física

La exploración física con frecuencia revela la presencia de hipersensibilidad subcostal en el cuadrante superior

derecho y dolor a la inspiración (signo de Murphy). La vesícula es palpable en alrededor de un 30 por ciento de los casos; es más factible que sea palpable durante el primer ataque debido a que no ha ocurrido fibrosis que limite su distensión. La hipersensibilidad, la resistencia muscular y el dolor de rebote en el área de una vesícula inflamada son hallazgos importantes. El dolor puede diseminarse a otras áreas del abdomen. El dolor de rebote generalizado en un paciente cuyo padecimiento haya durado por varios días puede indicar la presencia de una perforación. La presencia de hipersensibilidad localizada puede indicar una pancreatitis secundaria o un absceso en el área de la vesícula.

Evaluación de laboratorio

Los exámenes de laboratorio revelan con frecuencia la presencia de leucocitosis periférica; la cuenta leucocitaria suele ser de 12,000 a 15,000/mm³. La amilasa sérica a menudo está aumentada, aún en ausencia de pancreatitis clínicamente evidente. Las bilirrubinas séricas y la fosfatasa alcalina están ligeramente elevadas en el 30 a 50 por ciento de los casos.

Procedimientos diagnósticos

El ultrasonido es el procedimiento diagnóstico de elección en pacientes con sospecha de litiasis vesicular y colecistitis aguda.¹⁸ Un meta-análisis reciente confirmó que el ultrasonido es una herramienta diagnóstica más útil que la colecistografía oral, que se usaba de rutina para el diagnóstico de la litiasis vesicular hasta los años 80.¹⁹ Este meta-análisis reveló también que el ultrasonido tiene una sensibilidad del 88 al 90 por ciento y una especificidad del 97 al 98 por ciento para el diagnóstico de cálculos vesiculares. Además de esto, el ultrasonido puede identificar otras causas de dolor en el cuadrante superior derecho, como un absceso o neoplasia, y puede revelar obstrucción de los conductos biliares. Sin embargo, es poco frecuente encontrar evidencia específica de colecistitis aguda (i.e., la presencia de líquido pericolecístico, edema de la pared de la vesícula o ambos).²⁰

La gamagrafía es la mejor manera para confirmar el diagnóstico clínico de colecistitis aguda.¹⁹ Este procedimiento, que toma solo 60 a 90 minutos, consiste en la inyección intravenosa de ácido hepatoiminodiacético (HIDA o lidofenin) marcado con tecnecio-99m, que se excreta de manera selectiva en el árbol biliar y entra a la vesícula.²¹ En presencia de colecistitis aguda, el material radiomarcado entra al colédoco, pero no a la vesícula. El meta-análisis confirma que el gammagrama con radionúclidos es la prueba más exacta para diagnosticar colecistitis aguda.¹⁹ En ocasiones este estudio da resultados falsos positivos en pacientes con enfermedad hepática secundaria a alcohol o en aquellos que están ayunando o reciben nutrición parenteral total. Sin embargo, los resultados falsos negativos son raros. Esta prueba puede no ser útil en enfermos con ictericia intensa debido a que el material marcado puede no entrar al árbol biliar.

Mucho menos útil es la radiografía simple de abdomen, ya que solamente el 15 a 20 por ciento de los cálculos son radiopacos y la colecistografía oral, ya que requiere 24 a 48 horas para su realización. Los cálculos pueden detectarse también por tomografía computada o resonancia magnética, pero esta técnica es más costosa, más difícil de realizar y menos sensible que el ultrasonido.

Diagnóstico diferencial

En el diagnóstico diferencial de la colecistitis aguda se incluyen otros padecimientos que producen síntomas epigástricos severos y anormalidades transitorias en las pruebas de función hepática.

La hepatitis viral aguda severa o la hepatitis alcohólica pueden asociarse con un dolor moderadamente severo en el cuadrante superior derecho, fiebre y leucocitosis. El antecedente de alcoholismo agudo o el hallazgo de un hígado muy crecido o de aminotransferasas muy elevadas, puede ayudar a distinguir entre uno u otro de estos diagnósticos.

Un paciente con una úlcera penetrada o perforada puede tener dolor epigástrico severo, pero casi siempre tendrá una historia típica de úlcera y puede observarse en la radiografía simple de abdomen la presencia de aire libre. Al inicio del cuadro la apendicitis aguda puede producir síntomas similares a los de la colecistitis aguda, en especial si el apéndice es retrocecal o el ciego está localizado en el área subhepática. La pielonefritis aguda del riñón derecho produce un dolor anterior similar al que se encuentra en la colecistitis aguda. La neumonía o el infarto del pulmón derecho también pueden ocasionar síntomas abdominales.

La pancreatitis aguda puede ser casi imposible de distinguir de la colecistitis aguda; los individuos con cualquiera de estos padecimientos pueden tener signos moderados a la exploración física, con hipersensibilidad o dolor de rebote moderado en el epigastrio; así mismo, los niveles de amilasa sérica pueden estar elevados. La colelitiasis ocasionalmente produce pancreatitis,²² complicando aún más el diagnóstico. Con frecuencia solo la evolución clínica hace posible la distinción entre la pancreatitis y la colecistitis.

Tratamiento médico

A los pacientes con diagnóstico clínico de colecistitis aguda deberá colocárseles una sonda de succión nasogástrica y administrárseles líquidos intravenosos y electrolitos. Frecuentemente es necesario un analgésico como la meperidina para aliviar el dolor severo (75 a 100 mg I.M. cada 2 a 4 horas). A los enfermos febriles con leucocitosis se les administran antibióticos intravenosos. Una elección razonable es la ampicilina (2 g I.V. cada 6 horas) junto con un aminoglucósido como la tobramicina (1 a 1.5 mg I.V. cada 8 horas, ajustando en función de la concentración sérica y si es necesario, para insuficiencia renal). Como una alternativa, puede emplearse una penicilina de amplio espectro, como la piperacilina (3 g I.V. cada 4 horas, ajustando en caso de insuficiencia renal). También se han empleado cefalosporinas y ciprofloxacina. La evolución normal es hacia la mejoría gradual en el curso de varios días, la persistencia de síntomas severos puede indicar la formación de un absceso o una perforación.

Cirugía

El momento ideal para realizar la cirugía es motivo de controversia, aunque la mayoría de las opiniones están a favor de realizar colecistectomías semiurgentes una vez que se ha optimizado el estado general del paciente.²³

Durante los últimos años la colecistectomía laparoscópica ha remplazado casi por completo a la colecistectomía estándar abierta.^{8,24} En manos expertas el procedimiento se asocia con el mismo riesgo de la colecistectomía abierta, pero el dolor posoperatorio es mucho menor y el periodo de convalecencia es más corto. La colecistectomía laparoscópica es más costosa que la realizada por minilaparotomía, principalmente por el mayor costo del equipo.²⁵

En alrededor del 5 por ciento de los pacientes el procedimiento debe convertirse en una colecistectomía abierta, sobre todo cuando la inflamación impide observar la anatomía en forma adecuada. El porcentaje de complicaciones es de alrededor del 5 por ciento, que es comparable al reportado para la colecistectomía convencional. Sin embargo, las complicaciones durante el procedimiento laparoscópico son más frecuentes cuando el cirujano no tiene la experiencia adecuada.²⁶ Aunque la mortalidad parece ser menor en la colecistectomía laparoscópica que en la colecistectomía abierta, el número de muertes totales relacionadas con colecistectomías no se ha reducido porque se

practican más cirugías.²⁷⁻²⁹ Esto sugiere que los beneficios que aporta la colecistectomía laparoscópica al paciente han originado un cambio en las indicaciones de colecistectomía.

Puede realizarse una colangiografía durante la cirugía laparoscópica. Sin embargo, debido a que los pacientes que presentan colecistitis aguda pueden tener cálculos en el colédoco, el médico debe considerar realizar antes de la cirugía una colangiopancreatografía endoscópica retrógrada (CPER).³⁰ Los cálculos del colédoco pueden extirparse mediante endoscopia. Si esto no es posible, el procedimiento quirúrgico de elección es una colecistectomía abierta con exploración de vías biliares y extirpación de los cálculos.

Es importante que la colecistectomía laparoscópica se realice pronto durante la colecistitis aguda porque los cambios inflamatorios, que aumentan con el tiempo, se han implicado como causa de lesiones de los ductos biliares, que pueden ameritar después convertir el procedimiento en una colecistectomía abierta.^{31,32}

Algunos pacientes (v.gr., los que están en estado de choque séptico, tienen peritonitis, pancreatitis severa, hipertensión portal, trastornos importantes de la coagulación o se encuentran en el tercer trimestre de embarazo) no son candidatos para la cirugía laparoscópica. Estos pacientes deben ser sometidos a una colecistectomía abierta, si su estado lo permite, o a una colecistostomía simple. Esta última consiste en la extracción de los cálculos y el drenaje del árbol biliar a través de un catéter delgado que se deja en la vesícula. Puede llevarse a cabo una colangiografía a través del tubo de drenaje algunos días después de la operación. Más del 50 por ciento de los casos que son sometidos a colecistostomía desarrollan otro episodio de afección de vías biliares en un plazo de 5 años. Por lo tanto, es recomendable la realización posterior de colecistectomía electiva en todos estos pacientes. Un reporte sugiere que la punción simple con aspiración de la vesícula puede ser tan eficaz como la colecistostomía en pacientes muy graves con colecistitis aguda.³³

La cirugía está contraindicada en algunos enfermos debido a la presencia de otros problemas médicos serios; en estos casos, el tratamiento médico conservador, incluyendo el uso de antibióticos, puede ser el único recurso posible para el ataque agudo.

Complicaciones

Las complicaciones más importantes de la colecistitis aguda están relacionadas con inflamación severa y necrosis del tejido vesicular. La perforación localizada y la formación de abscesos son frecuentes en pacientes con síntomas severos que han persistido por varios días. Estos enfermos suelen tener hipersensibilidad y dolor de rebote en el cuadrante superior derecho. La perforación ocurre en 1 a 2 por ciento de los pacientes con colecistitis aguda y está asociada a una mortalidad de 30 por ciento.

Ocurre empiema de la vesícula en 2 a 3 por ciento de los enfermos con colecistitis aguda.³⁴ El dolor abdominal suele ser severo y típicamente está presente por más de 7 días. La exploración física no tiene características especiales. La mortalidad es cercana al 25 por ciento, y con frecuencia la muerte es causada por septicemia.

La colecistitis enfisematosa, que tiene una morbilidad más elevada que la colecistitis aguda no complicada, suele ser provocada por bacterias formadoras de gas, como *Clostridium perfringens* y otros tipos de clostridios, *Escherichia coli* o estreptococos anaerobios. Los sujetos que tienen tales infecciones con frecuencia están muy graves, y un 20 por ciento tiene también diabetes u otras enfermedades. Ocurre colecistitis enfisematosa 3 veces más en hombres que en mujeres. Muchos casos de este tipo de colecistitis no están asociados con colelitiasis. La radiografía simple de

abdomen suele mostrar la presencia de gas dentro de la vesícula.

Otra posible complicación de la colecistitis aguda es la formación de una fístula colecistoentérica, que suele conectar la vesícula con el duodeno o con el colon en el área del ángulo hepático; rara vez se comunica de manera directa con el estómago o con el yeyuno. El tratamiento consiste en realizar colecistectomía en un tiempo quirúrgico, con exploración del colédoco y cierre de la conexión.

El íleo biliar es causado por la obstrucción del intestino delgado en algún punto, comúnmente en la válvula ileocecal, por un cálculo grande (>2.5 cm de diámetro) que haya arribado al intestino por medio de una fístula colecistoentérica. El procedimiento de elección en este caso consiste en la extracción quirúrgica del lito impactado y la extirpación de la vesícula enferma.

COLECISTITIS CRÓNICA

La colecistitis crónica suele asociarse con evidencia de inflamación crónica de la vesícula; con frecuencia la pared está engrosada, fibrótica y rígida, evitando de esta manera su contracción y expansión normales. Este proceso puede originarse por una serie de ataques de colecistitis aguda, por irritación mecánica crónica, por cálculos o por ambas cosas. La pared de la vesícula puede calcificarse y tener una imagen llamada vesícula de porcelana en las radiografías simples de abdomen.

Manifestaciones clínicas

Es difícil atribuir cualquier síntoma a la colecistitis crónica per se. Las manifestaciones inespecíficas, como flatulencia, pirosis y molestias posprandiales son comunes en los individuos con colecistitis crónica, pero también son comunes en aquellos sin evidencia de patología en la vesícula. Sin embargo, es posible obtener antecedentes de dolor abdominal similar al que se presenta en la colecistitis aguda.

Exploración física

La exploración física es normal a menos que el enfermo curse con un ataque agudo. La vesícula raramente es palpable debido a que la cicatrización crónica evita que ocurra expansión de este órgano.

Exámenes de laboratorio

Las pruebas de laboratorio de rutina son casi siempre normales; en ocasiones la fosfatasa alcalina sérica se encuentra un poco elevada.

Procedimientos diagnósticos

El ultrasonido es el procedimiento de elección en el diagnóstico de la enfermedad crónica de la vesícula. El estudio demuestra el eco del cálculo y la sombra acústica por detrás de él en un 90 a 95 por ciento de los casos de colelitiasis. Cuando el ultrasonido no es diagnóstico, puede emplearse la colecistografía oral para evaluar al paciente. Si no es posible observar la vesícula con una dosis oral doble de medio de contraste, el diagnóstico de colelitiasis y colecistitis crónicas es casi seguro. La gamagrafía [*ver antes*, Colecistitis aguda] no es útil en el diagnóstico de la colelitiasis o colecistitis crónicas.

La CPER puede detectar litos en individuos que tengan dolor originado en vías biliares y cuya colecistografía oral y ultrasonido sean normales. En un estudio realizado en pacientes de este tipo, se detectaron cálculos por CPER en 29 de 206 casos (14 por ciento), la presencia de estos litos se confirmó por cirugía.³⁵ La tomografía computada y la resonancia magnética también pueden detectar los cálculos, pero es poco probable que estas técnicas demuestren cálculos no detectados por ultrasonido.

El drenaje duodenal puede ser de utilidad para establecer el diagnóstico de litiasis.³⁶ Esta prueba consiste en observar el sedimento duodenal en busca de cristales de colesterol y gránulos de bilirrubinato de calcio. Los cristales de colesterol típicos se parecen a un cristal de ventana rectangular con una esquina cortada, los gránulos de bilirrubinato son de color café-amarillento y amorfos. El estudio puede ser positivo en individuos con enfermedad hepática en ausencia de arenillas o cálculos en la vesícula.

Tratamiento

La colecistectomía electiva (laparoscópica o abierta, según la necesidad) está indicada en pacientes que tengan cálculos sintomáticos y colecistitis crónica. Es de esperarse que estos enfermos cursen con dolor recurrente si no se practica la cirugía. En un estudio extenso, 305 pacientes con cálculos fueron manejados con placebo y seguidos de manera prospectiva por 24 meses.³⁷ Treinta y uno por ciento de ellos desarrollaron dolor en vías biliares durante el seguimiento, aún si no habían tenido dolor en los 12 meses previos al inicio del estudio; cuando había existido dolor, el riesgo de recurrencia fue del 69 por ciento. Más aún, hasta un 50 por ciento de los individuos con litiasis sintomática no manejada quirúrgicamente desarrolló complicaciones serias en los siguientes 20 años.³⁸

En ocasiones es difícil determinar si los síntomas abdominales son secundarios a una enfermedad vesicular demostrada. El antecedente de dolor típico recurrente hace más fácil esta determinación. En ciertos casos se realiza colecistectomía electiva como un último procedimiento diagnóstico, cuando la búsqueda cuidadosa de otras causas de la sintomatología abdominal que presenta el paciente ha resultado negativa. Con mucha frecuencia los síntomas recurren después de la cirugía.

COLELITIASIS ASINTOMÁTICA

La mayoría de los cálculos parecen ser asintomáticos. En un estudio prospectivo se encontró litiasis vesicular (o evidencia de cálculos por una colecistectomía previa) en 291 de 1,701 individuos (17.1 por ciento) examinados en estudio posmortem.³⁹ Sólo 31 de estos 291 individuos habían sido sometidos a colecistectomía, al parecer por presentar síntomas. Sólo 10 defunciones (3.4 por ciento) se atribuyeron en forma directa a litiasis vesicular, 4 de ellas después de la colecistectomía.

Historia natural

Los cálculos silenciosos raramente ocasionan problemas. En un trabajo con seguimiento a largo plazo en sujetos asintomáticos, el riesgo acumulado para desarrollar síntomas fue de 10 por ciento a los 5 años, 15 por ciento a los 10 años y 18 por ciento a los 15 años o más.⁴⁰ Diecinueve por ciento de los pacientes que tuvieron síntomas (2.5 por ciento del total del grupo) desarrollaron después colecistitis aguda o pancreatitis. Ningún paciente falleció a causa de patología vesicular durante el periodo promedio de seguimiento de más de 10 años. Estos hallazgos apoyan el empleo de medidas conservadoras no quirúrgicas en las personas con cálculos verdaderamente silenciosos.

Tratamiento

La colecistectomía electiva no parece estar indicada en individuos asintomáticos que son portadores de litiasis. Quizá esto no sea válido en pacientes con mayor riesgo de cáncer de vesícula, como los indios Pima, la personas con vesículas calcificadas y los enfermos con cálculos de tamaño muy grande (> 3 cm).⁴¹ Si un paciente con estas características desarrolla dolor abdominal típico de colecistitis aguda, está indicada la realización de una colecistectomía a la brevedad posible para evitar el desarrollo posterior de complicaciones serias y aún fatales. La cirugía no siempre es necesaria después del primer episodio porque hasta el 30 por ciento de los enfermos no tendrán recurrencias.

En los pacientes diabéticos con litiasis vesicular asintomática se ha recomendado la colecistectomía profiláctica, ya que estos pacientes evolucionan mal cuando la colecistectomía se realiza como un procedimiento de urgencia. Sin embargo, algunas evidencias recientes indican que no debe realizarse cirugía profiláctica en pacientes diabéticos porque las complicaciones después de la colecistectomía electiva también son comunes.⁴²

ALTERNATIVAS TERAPEUTICAS PARA LA COLELITIASIS

Tratamiento de disolución oral

El ursodiol (ácido ursodesoxicólico), administrado por vía oral durante 6 a 12 meses, causa la disolución del 60 al 90 por ciento de los cálculos susceptibles. Debido a que este medicamento es eficaz solo en los pacientes con cálculos de colesterol flotantes y con vesícula funcionante, el tratamiento está limitado para alrededor del 15 por ciento de la población con cálculos sintomáticos. Además, en los pacientes que pueden usar ursodiol la mitad de los cálculos recurren después de suspender el tratamiento. El tratamiento a largo plazo con dosis bajas de ursodiol puede ayudar a evitar esta recurrencia, pero esta medida es útil solo en los pacientes menores de 50 años.⁴³ El quenodiol fue el primer agente introducido para la disolución de los cálculos, pero el ursodiol, que tiene menos efectos adversos, lo ha remplazado. Los cálculos de colesterol pueden disolverse con facilidad usando éter metil terbutil a través de un catéter transhepático en forma directa dentro de la vesícula.⁴⁴ La infusión rápida y eliminación de este éter, que permanece en estado líquido a la temperatura corporal, causa la disolución de la mayoría de los cálculos de colesterol en 4 a 31 horas. El tratamiento de disolución tiene un valor limitado, excepto en pacientes que son malos candidatos para la cirugía.

Litotripsia biliar extracorpórea

Los cálculos vesiculares y del colédoco pueden fragmentarse en forma satisfactoria utilizando la litotripsia biliar extracorpórea (i.e., ondas de choque), técnica ampliamente utilizada para la fragmentación no quirúrgica de los cálculos renales.⁴⁵ Los pacientes se colocan y vigilan cuidadosamente, de tal manera que las ondas de choque se dirijan a la vesícula biliar. Casi todos los cálculos muestran cierta fragmentación después del tratamiento, pero en menos de la mitad de los pacientes tratados los fragmentos son menores de 5 mm de diámetro.⁴⁶ La administración de ursodiol después de la fragmentación se ha asociado con un aumento en el porcentaje de pacientes que se encuentran sin cálculos vesiculares 6 meses después de la litotripsia. Entre los pacientes que recibieron 10 a 12 mg/kg de ursodiol diario durante 6 meses después de la litotripsia, el 21 por ciento no tuvo cálculos. Por el contrario, entre los pacientes que recibieron placebo durante 6 meses, solo 9 por ciento no tuvo cálculos.⁴⁶ Los fragmentos de los cálculos en el colédoco pueden pasar en forma espontánea después de la esfinterotomía endoscópica o pueden ser extraídos con una canasta de Dormia. Los efectos colaterales no suelen ser graves e incluyen dolor en la región

biliar, pancreatitis y hematuria. Dada la facilidad de realizar colecistectomías laparoscópicas, la utilidad de la litotripsia es limitada.

COLEDOCOLITIASIS

Un 15 por ciento de los pacientes con colelitiasis crónica desarrollan coledocolitiasis, es decir que un cálculo se detenga en el colédoco después de haberse originado en la vesícula y haber pasado por el conducto cístico. Los cálculos con frecuencia se atorán en la desembocadura del conducto en el ámpula de Vater.

Manifestaciones clínicas

Los pacientes con coledocolitiasis pueden desarrollar colangitis, que se manifiesta por la triada de fiebre con calosfríos, ictericia y dolor cólico severo en el cuadrante superior derecho. El dolor suele ser severo, con un comienzo rápido y duración de 15 a 60 minutos, a menudo acompañado por náusea y vómito.

En algunas ocasiones los enfermos con coledocolitiasis se presentan sólo con ictericia. La otra única clave inicial de la presencia de cálculos en el colédoco puede ser el antecedente de dolor abdominal sugestivo de colecistitis. No todos los litos obstruyen al conducto; algunos se mueven hacia arriba y abajo en el árbol biliar, otros producen pancreatitis aguda (biliar) y algunos pasan por el colédoco hacia el duodeno.

Exploración física

Los hallazgos a la exploración física pueden ser parecidos a los del paciente con colecistitis aguda. Con frecuencia son menos marcados y la resistencia muscular es moderada, y localizada en el epigastrio o en el cuadrante superior derecho. En ocasiones no se observan alteraciones. Puede encontrarse hepatomegalia cuando la obstrucción del colédoco ha estado presente por algún tiempo.

Exámenes de laboratorio

Los resultados de las pruebas de laboratorio suelen ser francamente anormales; tanto las bilirrubinas séricas como la fosfatasa alcalina se elevan de manera marcada y rápida. Sin embargo, cuando los cálculos no obstruyen al conducto, la bilirrubina sérica puede incrementarse en forma ligera o no aumentar, mientras que el nivel de fosfatasa alcalina es muy alto. Las aminotransferasas se elevan poco, y rara vez exceden de 1,000 UI/L, subiendo y bajando rápidamente al inicio de la evolución de la obstrucción del colédoco.

El aumento en los niveles de las bilirrubinas séricas y en la fosfatasa alcalina son compatibles con muchas causas de colestasis, no solamente con la presencia de cálculos en las vías biliares. Por lo tanto deben llevarse a cabo procedimientos más eficaces para determinar la presencia de cálculos.

Procedimientos diagnósticos

La ultrasonografía puede con frecuencia detectar la presencia de dilatación en el colédoco y en el árbol biliar [ver figura 2].^{47,48} Sin embargo, puede no observarse la dilatación, particularmente cuando hay mucho gas en el intestino. Además, el diámetro del conducto es normal en 24 a 40 por ciento de los pacientes con coledocolitiasis comprobada.⁴⁹ La tomografía computada no es más sensible ni específica que la ultrasonografía. Es probable que la

gamagrafía demuestre ser un método sensible para el diagnóstico de obstrucción del colédoco, sobre todo cuando los síntomas son de aparición reciente y la posibilidad de enfermedad del parénquima hepático, es baja.⁵⁰ Ninguno de estos tres procedimientos localiza el sitio de la obstrucción o la localización de los cálculos en el colédoco de manera confiable.

Figura 2a Litiasis: colangiografía transhepática y ultrasonido	Figura 2b Litiasis: colangiografía transhepática y ultrasonido

Dos técnicas permiten la visualización directa del árbol biliar. Con la CPER [*ver figura 3*] el árbol biliar puede observarse radiográficamente hasta en un 80 a 90 por ciento de los casos.⁵¹ La colangiografía transhepática percutánea [*ver figura 4*] se realiza con una aguja con calibre pequeño, lo que hace posible la entrada aún a conductos no dilatados.⁵² El porcentaje de éxito en los pacientes con conductos dilatados es cercano al 100 por ciento; en los conductos no dilatados se logra la canulación exitosa en aproximadamente 70 por ciento de las ocasiones. La tasa de complicaciones para ambos procedimientos se aproxima al 5 por ciento, pero la muerte es rara.

Figura 3a Colangiografía endoscópica retrógrada: cálculos y colangitis esclerosante	Figura 3b Colangiografía endoscópica retrógrada: cálculos y colangitis esclerosante
Figura 4a Colangiografía transhepática: litiasis y carcinoma	Figura 4b Colangiografía transhepática: litiasis y carcinoma

No es necesaria la visualización directa del árbol biliar en todos los sujetos con colestasis. Si la posibilidad de enfermedad en las vías biliares es pequeña con base en la evaluación clínica, una ultrasonografía normal evitará la realización de procedimientos invasivos en el árbol biliar. Cuando la enfermedad de las vías biliares es considerada como probable o es la única alternativa susceptible de tratamiento, deberán visualizarse los conductos en forma directa.

Los procedimientos diagnósticos incluyen la colangiografía con tomografía computada, usando imágenes helicoidales (i.e., espirales) más que axiales, y colangiografía por medio de resonancia magnética.⁵³ Ambas modalidades proporcionan colangiogramas de buena calidad, son no invasivos y no se asocian con las complicaciones potenciales de la CPER y la colangiografía transhepática. Las experiencias con estas técnicas de imagen biliar son preliminares, y aún se requiere de mayor refinamiento en la técnica y mayor experiencia clínica para definir su uso

en el enfoque diagnóstico de la coledocolitiasis.

Diagnóstico diferencial

La obstrucción aguda del colédoco por un cálculo puede parecerse clínicamente a la ureterolitiasis, debido a las similitudes en cuanto a la localización y a la severidad del dolor. Las pruebas de función hepática ayudan a distinguir con facilidad entre una enfermedad o la otra.

La inflamación aguda de la cabeza del páncreas puede producir una obstrucción temporal del conducto colédoco. El diagnóstico de la inflamación de la cabeza del páncreas puede hacerse normalmente con una serie gastroduodenal o con una TC. La colangiografía transhepática y la CPER también son de ayuda para distinguir a la pancreatitis de la coledocolitiasis. La diferenciación definitiva entre estas dos entidades puede no ser posible hasta que han pasado varios días de tratamiento con succión nasogástrica, permitiendo entonces que disminuya el edema pancreático.

Los individuos con infarto agudo al miocardio pueden presentar un dolor abdominal que simule al de la enfermedad de vías biliares. Los pacientes con hepatitis viral o tóxica pueden tener colestasis intrahepática, aunque usualmente no tienen dolor abdominal severo.

El dolor epigástrico es severo tanto en el carcinoma pancreático como en la coledocolitiasis. Sin embargo, en el carcinoma los síntomas a menudo preceden a la aparición de alteraciones en las pruebas de función hepática. El diagnóstico de carcinoma puede hacerse de manera tentativa antes de una exploración quirúrgica con el empleo de una colangiografía transhepática o de una CPER. El drenaje percutáneo de bilis puede realizarse como una medida paliativa en sujetos con cáncer diseminado, este procedimiento también se ha recomendado como preoperatorio para mejorar la función hepática. Sin embargo, un estudio reciente aleatorio no encontró mejoría en la mortalidad transoperatoria con el uso de drenaje, y las complicaciones fueron considerables.⁵⁴

La porfiria aguda intermitente puede causar dolor abdominal severo, pero no eleva de manera importante los niveles séricos de la fosfatasa alcalina ni de las bilirrubinas. Un gran absceso hepático o la presencia de nódulos localizados cerca de la porta pueden obstruir a los conductos hepáticos de gran tamaño. Los carcinomas del colédoco pueden originarse en la bifurcación de este conducto. En estos casos, los antecedentes incluyen molestia vaga crónica en el cuadrante superior derecho, más que dolor cólico súbito.

Tratamiento

La esfinterotomía endoscópica debe ser el tratamiento inicial del paciente con coledocolitiasis. En un estudio extenso, la esfinterotomía fue exitosa en el 97.5 por ciento de los pacientes con cálculos en el colédoco, aunque se requirió más de un intento en un pequeño grupo de pacientes. El porcentaje global de limpieza de los cálculos fue de 84.5 por ciento. El resto de los pacientes requirió cirugía o la colocación permanente de una endoprótesis biliar. El porcentaje general de complicaciones fue de 6.9 por ciento, y entre estas se incluyeron hemorragia, colangitis, pancreatitis y perforación. La mortalidad relacionada con el procedimiento a 30 días fue de 0.6 por ciento.⁵⁵ Los estudios de seguimiento han demostrado un porcentaje bajo de recurrencia de los problemas de los conductos biliares y en la incidencia de estenosis papilar.⁵⁶ La exploración quirúrgica del colédoco debe reservarse para los pocos pacientes en los que no logra realizarse una esfinterotomía endoscópica satisfactoria.

La esfinterotomía es también el tratamiento de elección en los pacientes con cálculos biliares retenidos después de la

cirugía de vesícula o de las vías biliares. Si la esfinterotomía falla y el paciente tiene colocada una sonda en T, debe intentarse la extracción instrumental a través del trayecto maduro del tubo en T.⁵⁷ Si los tratamientos no quirúrgicos no tienen éxito, está indicada la exploración quirúrgica del árbol biliar.

Algunos estudios,⁵⁸ pero no otros,⁵⁹ demostraron que los pacientes con pancreatitis biliar aguda también se benefician con la realización de la esfinterotomía endoscópica en etapas tempranas de la evolución.

Enfermedad crónica de las vías biliares

Un pequeño porcentaje de pacientes con colelitiasis crónica y sus complicaciones, u otras enfermedades crónicas de los conductos biliares, desarrollan reacciones inflamatorias crónicas en las vías biliares.

CARACTERISTICAS DIAGNOSTICAS

Los pacientes con enfermedad crónica de las vías biliares pueden quejarse de fatiga, fiebre y calosfríos intermitentes, anorexia y, en ocasiones, pérdida de peso. Es factible que el examen físico no revele nada a excepción de escoriaciones generalizadas de la piel relacionadas con un prurito importante.

Los exámenes de laboratorio con frecuencia muestran elevación crónica de los niveles de fosfatasa alcalina sérica e incremento en la 5'-nucleotidasa, en la leucina aminopeptidasa y en la gama-glutamil transpeptidasa séricas. Cuando se desarrollan fiebre y calosfríos, la fosfatasa alcalina puede elevarse aún más y presentarse ictericia transitoria. La visualización directa del árbol biliar es importante para determinar si los síntomas y signos son debidos a un defecto anatómico que pueda ser corregido por procedimientos quirúrgicos.

La causa más frecuente de enfermedad crónica de la vía biliar es la obstrucción parcial o total de los conductos biliares. La colangiografía transhepática o la CPER suelen identificar el sitio obstruido. Muchos pacientes con lesiones evidentes pueden ser tratados por medio de descompresión quirúrgica. Cuando la corrección quirúrgica se retrasa por mucho tiempo o no puede llevarse a cabo, la inflamación crónica se vuelve irreversible y se desarrolla cirrosis biliar secundaria. Cuando existe evidencia de enfermedad crónica de las vías biliares está indicado realizar los estudios diagnósticos apropiados.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL Y TRATAMIENTO

La inflamación crónica del árbol biliar ocurre en una amplia variedad de enfermedades de los conductos, éstas incluyen a la estenosis del colédoco, la coledocolitiasis recurrente, la colangitis esclerosante, el quiste del colédoco, la colangitis piógena recurrente, la enfermedad de Caroli y el cáncer pancreático o de los conductos biliares.

La estenosis del colédoco, que puede ser secundaria a cirugía en las vías biliares, puede tratarse por vía endoscópica por medio de dilatación con balón y con la colocación de una endoprótesis.⁶⁰ Si ninguno de estos tratamientos es exitoso, la cirugía será benéfica para algunos pacientes seleccionados.

La colangitis esclerosante consiste en fibrosis inflamatoria irregular, tanto de los conductos biliares intrahepáticos como de los extrahepáticos [ver figura 3].^{61,62} Su etiología es desconocida, aunque se asocia en forma muy estrecha con el haplotipo HLA-DRw52a.⁶³ Se presenta en forma típica de la tercera a la quinta décadas de la vida, con uno o más de los siguientes síntomas: ictericia, prurito, dolor no específico, fiebre y pérdida de peso. Más de la mitad de los

pacientes tienen o desarrollarán colitis ulcerosa crónica. Las pruebas de función hepática muestran alteraciones de tipo colestásico. El tratamiento con ursodiol puede disminuir las alteraciones en la función hepática, pero se desconocen sus efectos sobre la supervivencia.⁶⁴ El tratamiento endoscópico de las estenosis ductales importantes mejora también las pruebas de función hepática y reduce el número de episodios de colangitis.⁶⁵ A pesar de los tratamientos disponibles, hasta una tercera parte de los pacientes mueren a consecuencia de insuficiencia hepática o requieren someterse a trasplante hepático en un plazo de 5 años después del diagnóstico.

Los ataques repetidos de fiebre, calosfríos, dolor abdominal e ictericia caracterizan a la colangitis piógena recurrente. Esta enfermedad se observa comúnmente en el este de Asia y algunas veces en inmigrantes a los Estados Unidos. Aunque se desconoce la etiología exacta, se sabe que los parásitos *Opisthorchis sinensis* y *Ascaris lumbricoides* se encuentran con frecuencia en las heces de los individuos afectados. El tratamiento consiste en la corrección quirúrgica del drenaje biliar, pero los resultados fallan en muchas ocasiones.

El quiste del colédoco consiste en la dilatación del conducto biliar común que puede presentarse en la parte final de la niñez o en la vida adulta como un cuadro de ictericia obstructiva. El tratamiento consiste en resección quirúrgica del quiste con anastomosis de la porción proximal del conducto al yeyuno.

La enfermedad de Caroli se refiere a una dilatación quística de los conductos biliares intrahepáticos complicada por formación de cálculos, colangitis recurrente y formación de abscesos hepáticos.⁶⁶ Es una enfermedad rara que puede estar asociada con enfermedad quística de los riñones y otros órganos. El tratamiento, consistente en antibióticos y drenaje, es de apoyo y rara vez exitoso; la septicemia por gram negativos es con frecuencia la causa de muerte en tales casos.

Un síndrome de dolor abdominal crónico que se presenta después de la colecistectomía con datos de obstrucción parcial del colédoco se ha atribuido a disfunción del esfínter de Oddi.⁶⁷ La esfinterotomía endoscópica puede aliviar el dolor en los pacientes con este síndrome.

El cáncer de los conductos biliares y las lesiones de crecimiento lento del páncreas (carcinoma ampular o de las células de los islotes) pueden obstruir el árbol biliar por un periodo de tiempo suficiente para causar inflamación crónica. El tratamiento debe dirigirse contra la enfermedad maligna primaria. El prurito e ictericia intratables pueden aliviarse por medio de la inserción transhepática o endoscópica de una endoprótesis a través de la obstrucción.⁶⁸

Reconocimientos

Figura 1 Alan Iselin.

Figura 2 a 4 Cortesía del Dr. Malcolm F. Anderson, Departamento de Radiología, Stanford University School of Medicine.

Bibliografía

1. Johnston DE, Kaplan MM: Pathogenesis and treatment of gallstones. *N Engl J Med* 328:412, 1993 [PMID 8421460]
2. Jensen KH, Jorgensen T: Incidence of gallstones in a Danish population. *Gastroenterology* 100:790, 1991 [PMID 1993501]
3. Diehl AK: Epidemiology and natural history of gallstone disease. *Gastroenterol Clin North Am* 20:1, 1991
4. Maclure KM, Hayes KC, Colditz GA, et al: Weight, diet, and the risk of symptomatic gallstones in middle-aged women. *N Engl J Med* 321:563, 1989 [PMID 2761600]
5. Everhart JE: Contributions of obesity and weight loss to gallstone disease. *Ann Intern Med* 119:1029, 1993
6. Maringhini A, Ciambra M, Baccelliere B, et al: Biliary sludge and gallstones in pregnancy: incidence, risk factors, and natural history. *Ann Intern Med* 119:116, 1993
7. Attili AF, Capocaccia R, Carulli N, et al: Factors associated with gallstone disease in the MICOL experience. *Hepatology* 26:809, 1997 [PMID 9328297]
8. Gallstones and laparoscopic cholecystectomy. NIH consensus conference. *JAMA* 269:1018, 1993
9. Trotman BW: Pigment gallstone disease. *Gastroenterol Clin North Am* 20:111, 1991
10. Cooper AD: Metabolic basis of cholesterol gallstone disease. *Gastroenterol Clin North Am* 20:21, 1991
11. Donovan JM, Carey MC: Physical-chemical basis of gallstone formation. *Gastroenterol Clin North Am* 20:47, 1991 [PMID 2022425]
12. Yang H, Petersen GM, Roth M-P, et al: Risk factors for gallstone formation during rapid loss of weight. *Dig Dis Sci* 37:912, 1992 [PMID 1587196]
13. Everson GT: Pregnancy and gallstones (editorial). *Hepatology* 17:159, 1993
14. Quigley EM, Marsh MN, Shaffer JL, et al: Hepatobiliary complications of total parenteral nutrition. *Gastroenterology* 104:286, 1993 [PMID 8419252]
15. Mok HYI, Druffel ERM, Rampone WM: Chronology of cholelithiasis: dating gallstones from atmosphere radiocarbon produced by nuclear bomb explosions. *N Engl J Med* 314:1075, 1986
16. Jorgensen T: Abdominal symptoms and gallstone disease: an epidemiological investigation. *Hepatology* 9:856, 1989
17. Frazee RC, Nagorney DM, Mucha P Jr: Acute acalculous cholecystitis. *Mayo Clin Proc* 64:163, 1989
18. Marton KI, Doubilet P: How to image the gallbladder in suspected cholecystitis. *Ann Intern Med* 109:722, 1988 [PMID 3056170]

19. Shea JA, Berlin JA, Escarce JJ, et al: Revised estimates of diagnostic test sensitivity and specificity in suspected biliary tract disease. *Arch Intern Med* 154:2573, 1994 [PMID 7979854]
20. Fink-Bennett D, Freitas JE, Ripley SD, et al: The sensitivity of hepatobiliary imaging and real-time ultrasonography in the detection of acute cholecystitis. *Arch Surg* 120:904, 1985
21. Down RHL, Arndolo J, Goldin A, et al: Comparison of accuracy of ^{99m}Tc-pyridoxylidene glutamate scanning with oral cholecystography and ultrasonography in diagnosis of acute cholecystitis. *Lancet* 2:1094, 1979
22. Acosta JM, Ledesma CL: Gallstone migration as a cause of acute pancreatitis. *N Engl J Med* 290:484, 1974
23. Sen M, Williamson RCN: Acute cholecystitis: surgical management. *Baillieres Clin Gastroenterol* 5:817, 1991
24. A Prospective Analysis of 1518 laparoscopic cholecystectomies. The Southern Surgeons Club. *N Engl J Med* 324:1073, 1991
25. McMahon AJ, Russell IT, Baxter JN, et al: Laparoscopic versus minilaparotomy cholecystectomy: a randomised trial. *Lancet* 343:135, 1994 [PMID 7904002]
26. See WA, Cooper CS, Fisher RJ: Predictors of laparoscopic complications after formal training in laparoscopic surgery. *JAMA* 270:2689, 1993 [PMID 8133586]
27. Legorreta AP, Silber JH, Costantino GN, et al: Increased cholecystectomy rate after the introduction of laparoscopic surgery. *JAMA* 270:1429, 1993 [PMID 8371441]
28. Steiner CA, Bass EB, Talamini MA, et al: Surgical rates and operative mortality for open and laparoscopic cholecystectomy in Maryland. *N Engl J Med* 330:403, 1994 [PMID 8284007]
29. Escarce JJ, Chen W, Schwartz JS: Falling cholecystectomy thresholds since the introduction of laparoscopic cholecystectomy. *JAMA* 273:1581, 1995 [PMID 7745770]
30. Aliperti G, Edmundowicz SA, Soper NJ, et al: Combined endoscopic sphincterotomy and laparoscopic cholecystectomy in patients with choledocholithiasis and cholecystolithiasis. *Ann Intern Med* 115:783, 1991 [PMID 1834001]
31. Rattner DW, Ferguson C, Warshaw AL: Factors associated with successful laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis. *Ann Surg* 217:233, 1993
32. Wiesen SM, Unger SW, Barkin JS: Laparoscopic cholecystectomy: the procedure of choice for acute cholecystitis. *Am J Gastroenterol* 88:334, 1993 [PMID 8438837]
33. Verbanck JJ, Demol JW, Ghillebert GL, et al: Ultrasound-guided puncture of the gallbladder for acute cholecystitis. *Lancet* 341:1132, 1993 [PMID 8097814]
34. Thornton JR, Heaton KW, Espiner HJ, et al: Empyema of the gall bladder: reappraisal of a neglected disease. *Gut* 24:1183, 1983 [PMID 6642280]
35. Venu RP, Geenen JE, Toouli J, et al: Endoscopic retrograde cholangiopancreatography: diagnosis of cholelithiasis in patients with normal gallbladder x-ray and ultrasound studies. *JAMA* 249:758, 1983 [PMID 6185702]
36. Delchier J-C, Benfredj P, Preaux A-M, et al: The usefulness of microscopic bile examination in patients with suspected microlithiasis: a prospective evaluation. *Hepatology* 6:118, 1986
37. Thistle JL, Cleary PA, Lachin JM, et al: The natural history of cholelithiasis: the National Cooperative Gallstone Study. *Ann Intern Med* 101:171, 1984 [PMID 6742647]

38. Wenckert A, Robertson B: The natural course of gallstone disease: eleven-year review of 781 nonoperated cases. *Gastroenterology* 50:376, 1966 [PMID 5905358]
39. Godfrey PJ, Bates T, Harrison M, et al: Gall stones and mortality: a study of all gall stone related deaths in a single health district. *Gut* 25:1029, 1984 [PMID 6479677]
40. Gracie WA, Ransohoff DF: The natural history of silent gallstones: the innocent gallstone is not a myth. *N Engl J Med* 307:798, 1982 [PMID 7110244]
41. Guidelines for the treatment of gallstones. American College of Physicians. *Ann Intern Med* 119:620, 1993
42. Sandler RS, Maule WF, Baltus ME: Factors associated with postoperative complications in diabetics after biliary tract surgery. *Gastroenterology* 91:157, 1986 [PMID 3710064]
43. Villanova N, Bazzoli F, Taroni F, et al: Gallstone recurrence after successful oral bile acid treatment: a 12-year follow-up study and evaluation of long-term postdissolution treatment. *Gastroenterology* 97:726, 1989 [PMID 2753332]
44. Thistle JL, May GR, Bender CE, et al: Dissolution of cholesterol gallbladder stones by methyl tert-butyl ether administered by percutaneous transhepatic catheter. *N Engl J Med* 320:633, 1989
45. Sackmann M, Pauletzki J, Sauerbruch T, et al: The Munich Gallbladder Lithotripsy Study: results of the first 5 years with 711 patients. *Ann Intern Med* 114:290, 1991
46. Schoenfield LJ, Berci G, Carnovale RL, et al: The effect of ursodiol on the efficacy and safety of extracorporeal shock-wave lithotripsy of gallstones: the Dornier National Biliary Lithotripsy Study. *N Engl J Med* 323:1239, 1990 [PMID 2215608]
47. Matzen P, Malchow-Moller A, Brun B, et al: Ultrasonography, computed tomography, and cholescintigraphy in suspected obstructive jaundice: a prospective comparative study. *Gastroenterology* 84:1492, 1983 [PMID 6840478]
48. O'Connor KW, Snodgrass PJ, Swonder JE, et al: A blinded prospective study comparing four current noninvasive approaches in the differential diagnosis of medical versus surgical jaundice. *Gastroenterology* 84:1498, 1983 [PMID 6840479]
49. Vennes JA, Bond JH: Approach to the jaundiced patient (editorial). *Gastroenterology* 84:1615, 1983 [PMID 6840493]
50. Kaplun L, Weissmann HS, Rosenblatt RR, et al: The early diagnosis of common bile duct obstruction using cholescintigraphy. *JAMA* 254:2431, 1985 [PMID 3900452]
51. Matzen P, Haubek A, Holst-Christensen J, et al: Accuracy of direct cholangiography by endoscopic or transhepatic route in jaundice: a prospective study. *Gastroenterology* 81:237, 1981 [PMID 7239132]
52. Mueller PR, van Sonnenberg E, Simeone JF, et al: Fine-needle transhepatic cholangiography. *Ann Intern Med* 97:567, 1982 [PMID 7125416]
53. Gillams AR, Lees WR: Recent developments in biliary tract imaging. *Gastrointest Endosc Clin North Am* 6:1, 1996
54. Hatfield ARW, Tobias R, Terblanche J, et al: Preoperative external biliary drainage in obstructive jaundice: a prospective controlled clinical trial. *Lancet* 2:896, 1982
55. Vaira D, D'Anna L, Ainley C, et al: Endoscopic sphincterotomy in 1000 consecutive patients. *Lancet* 2:431, 1989 [PMID 2569609]

56. Hawes RH, Cotton PB, Vallon AG: Follow-up 6 to 11 years after duodenoscopic sphincterotomy for stones in patients with prior cholecystectomy. *Gastroenterology* 98:1008, 1990
57. Mazzariello R: Review of 220 cases of residual biliary tract calculi treated without reoperation: an eight-year study. *Surgery* 73:299, 1973
58. Fan ST, Lai EC, Mok FP, et al: Early treatment of acute biliary pancreatitis by endoscopic papillotomy. *N Engl J Med* 328:228, 1993 [PMID 8418402]
59. Folsch UR, Nitsche R, Ludtke R, et al: Early ERCP and papillotomy compared with conservative treatment for acute biliary pancreatitis. *N Engl J Med* 336:237, 1997 [PMID 8995085]
60. Geenen DJ, Geenen JE, Hogan WJ, et al: Endoscopic therapy for benign bile duct strictures. *Gastrointest Endosc* 35:367, 1989 [PMID 2792669]
61. Farrant JM, Hayllar KM, Wilkinson ML, et al: Natural history and prognostic variables in primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 100:1710, 1991 [PMID 1850376]
62. Dickson ER, Murtaugh PA, Wiesner RH, et al: Primary sclerosing cholangitis: refinement and validation of survival models. *Gastroenterology* 103:1893, 1992 [PMID 1451982]
63. Prochazka EJ, Terasaki PI, Park MS, et al: Association of primary sclerosing cholangitis with HLA-DRw52a. *N Engl J Med* 322:1842, 1990 [PMID 2348837]
64. Beuers U, Spengler U, Kruis W, et al: Ursodeoxycholic acid for treatment of primary sclerosing cholangitis: a placebo-controlled trial. *Hepatology* 16:707, 1992 [PMID 1505913]
65. Johnson GK, Geenen JE, Venu RP, et al: Endoscopic treatment of biliary tract strictures in sclerosing cholangitis: a larger series and recommendations for treatment. *Gastrointest Endosc* 37:38, 1991 [PMID 2004682]
66. Thung SN, Gerbert MA: Caroli's disease: a rarely recognized entity. *Arch Pathol Lab Med* 103:650, 1979
67. Geenen JE, Hogan WJ, Dodds WJ, et al: The efficacy of endoscopic sphincterotomy after cholecystectomy in patients with sphincter-of-Oddi dysfunction. *N Engl J Med* 320:82, 1989 [PMID 2643038]
68. Dooley JS, Dick R, George P, et al: Percutaneous transhepatic endoprosthesis for bile duct obstruction: complications and results. *Gastroenterology* 86:905, 1984 [PMID 6706072]

Figuras

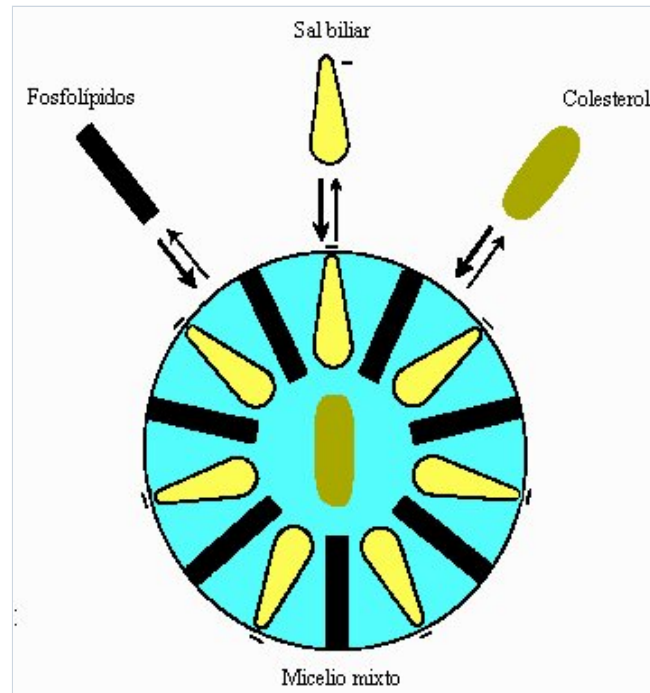


Figura 1 Formación de micelios mixtos El colesterol se solubiliza en la bilis por medio de la formación de micelios mixtos que predominantemente consisten en sales biliares y fosfolípidos. Los micelios se forman cuando la concentración de sales biliares está entre 2 y 4 mM, la llamada concentración micelar crítica (CMC). La región hidrofílica de las moléculas de sales biliares cargada negativamente se dirige hacia afuera, a la fase acuosa, mientras que la región hidrofóbica no cargada se dirige hacia dentro. Estos tres componentes (sales biliares, fosfolípidos y colesterol) existen en equilibrio entre el estado libre y los constituyentes de los micelios. A la CMC de las sales biliares, el equilibrio se dirige fuertemente en dirección de los micelios. Si las concentraciones de sales biliares son insuficientes, las moléculas hidrofóbicas de colesterol se precipitarán para formar el núcleo de un cálculo.



Figura 2a Litiasis: colangiografía transhepática y ultrasonido Colangiografía transhepática (a) y ultrasonograma sagital (b) de un paciente con un gran cálculo que obstruye al colédoco distal, y que muestra dilatación marcada del árbol biliar. Las flechas en la colangiografía indican la posición del cálculo radiolúcido. En la fotografía del ultrasonido se producen áreas ecolúcidas por la dilatación de los conductos colédoco e intrahepáticos (flechas continuas), el cálculo se observa como una imagen reflejante de sonido (flecha punteada). En el ultrasonido la pared abdominal anterior se encuentra en la parte superior y el tórax se localiza a la izquierda, aunque en esta fotografía no alcanza a observarse.

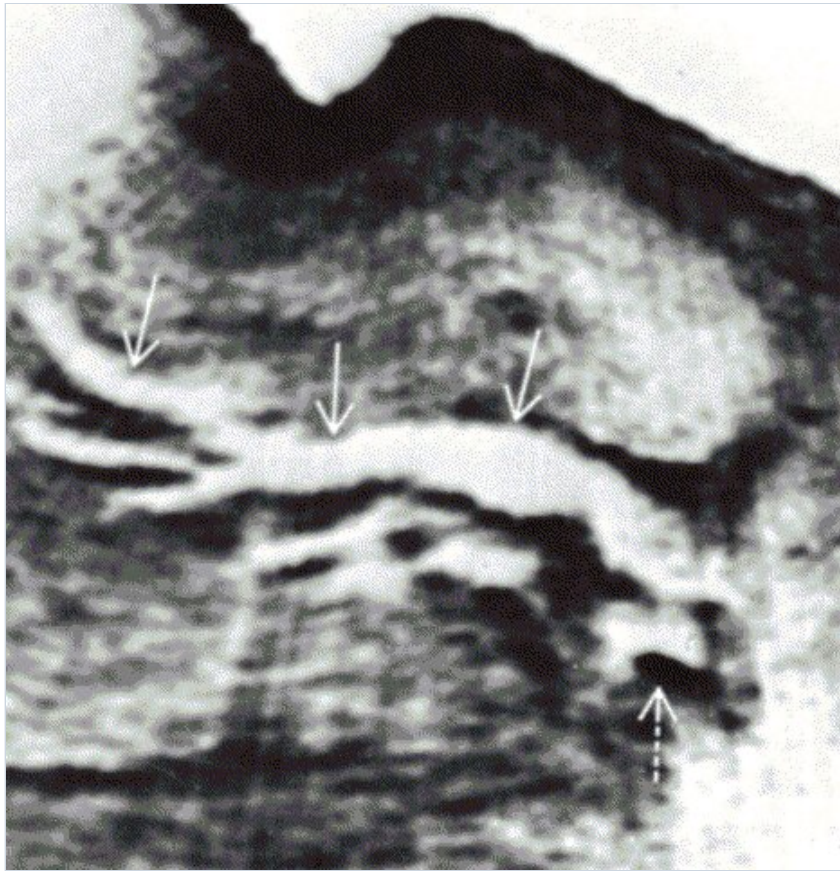


Figura 2b Litiasis: colangiografía transhepática y ultrasonido Colangiografía transhepática (a) y ultrasonograma sagital (b) de un paciente con un gran cálculo que obstruye al colédoco distal, y que muestra dilatación marcada del árbol biliar. Las flechas en la colangiografía indican la posición del cálculo radiolúcido. En la fotografía del ultrasonido se producen áreas ecolúcidas por la dilatación de los conductos colédoco e intrahepáticos (flechas continuas), el cálculo se observa como una imagen reflejante de sonido (flecha punteada). En el ultrasonido la pared abdominal anterior se encuentra en la parte superior y el tórax se localiza a la izquierda, aunque en esta fotografía no alcanza a observarse.

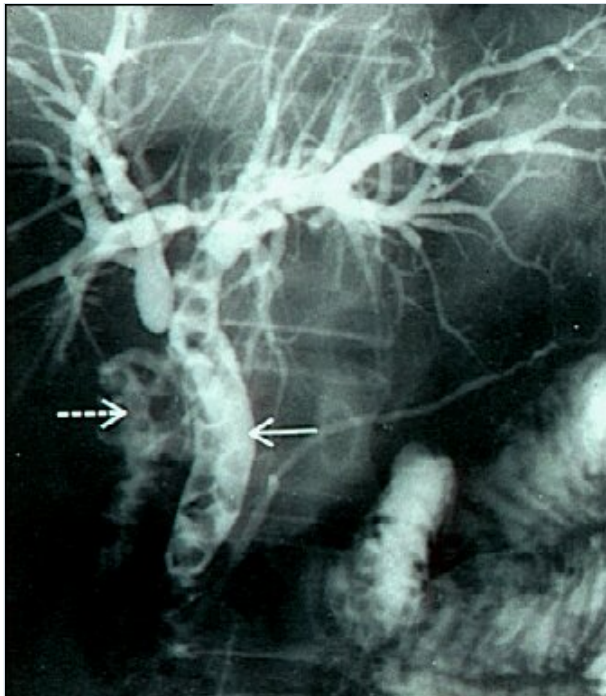


Figura 3a Colangiografía endoscópica retrógrada: cálculos y colangitis esclerosante Colangiografía endoscópica retrógrada preoperatoria que muestra alteraciones en un paciente con cálculos (a) y en otro con colangitis esclerosante (b). Las áreas radiolúcidas múltiples en la colangiografía (a) establecen el diagnóstico de litiasis vesicular (flecha punteada) y en el colédoco (flecha continua). La colangiografía (b) muestra una vesícula normal (flecha negra) y disminución en el calibre del árbol biliar con muchas áreas de estenosis segmentaria (flechas blancas).

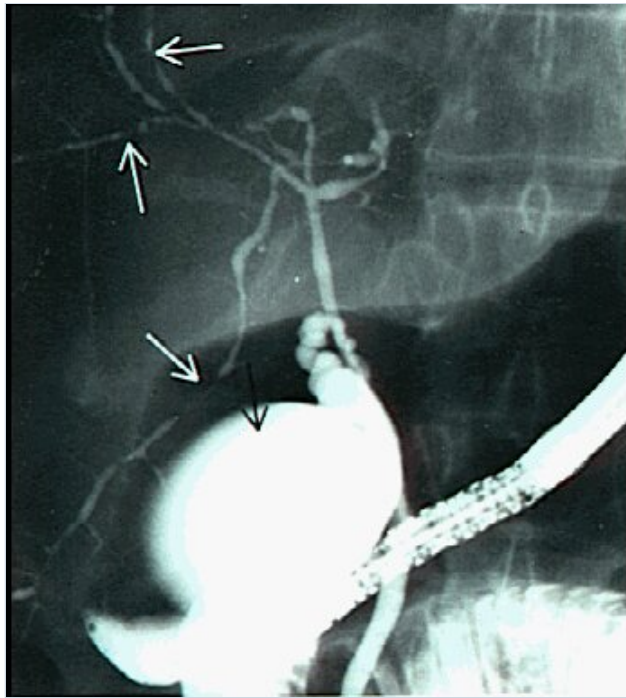


Figura 3b Colangiografía endoscópica retrógrada: cálculos y colangitis esclerosante Colangiografía endoscópica retrógrada preoperatoria que muestra alteraciones en un paciente con cálculos (a) y en otro con colangitis esclerosante (b). Las áreas radiolúcidas múltiples en la colangiografía (a) establecen el diagnóstico de litiasis vesicular (flecha punteada) y en el colédoco (flecha continua). La colangiografía (b) muestra una vesícula normal (flecha negra) y disminución en el calibre del árbol biliar con muchas áreas de estenosis segmentaria (flechas blancas).

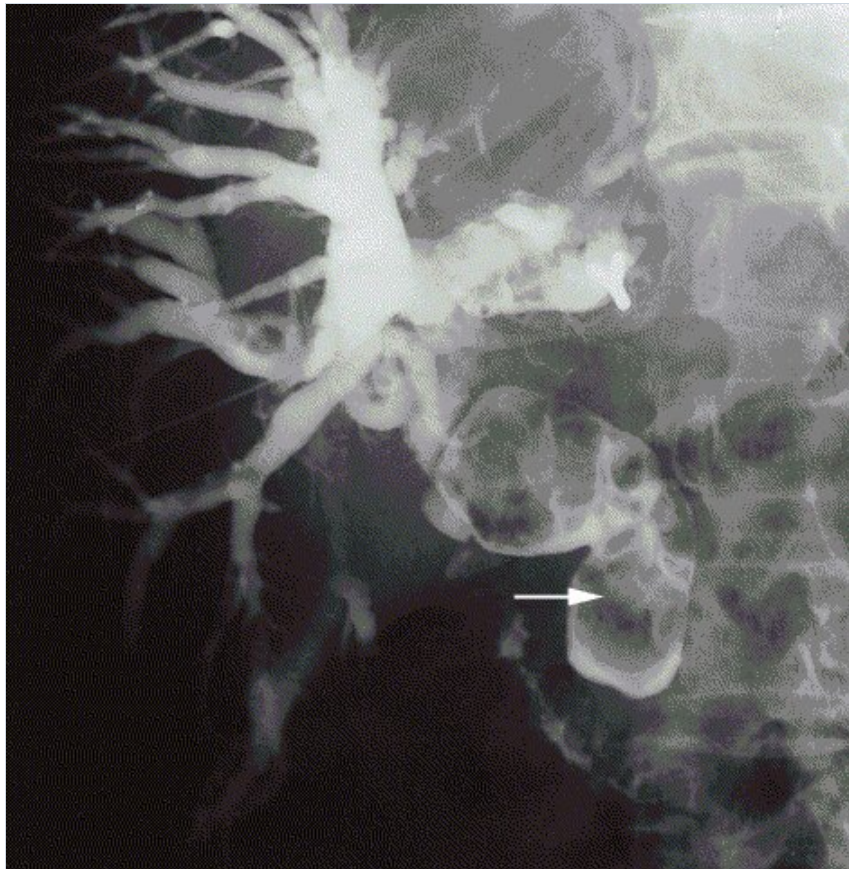


Figura 4a Colangiografía transhepática: litiasis y carcinoma Colangiografías transhepáticas de dos pacientes, uno con litiasis (a) y el otro con carcinoma (b) que muestran las alteraciones correspondientes. En la colangiografía (a) se aprecia la presencia de cálculos múltiples radiolúcidos en el conducto colédoco, el cual está sumamente dilatado (flecha). En la imagen (b) se muestra un estrechamiento importante (flecha) con dilatación del conducto proximal producido por el carcinoma.

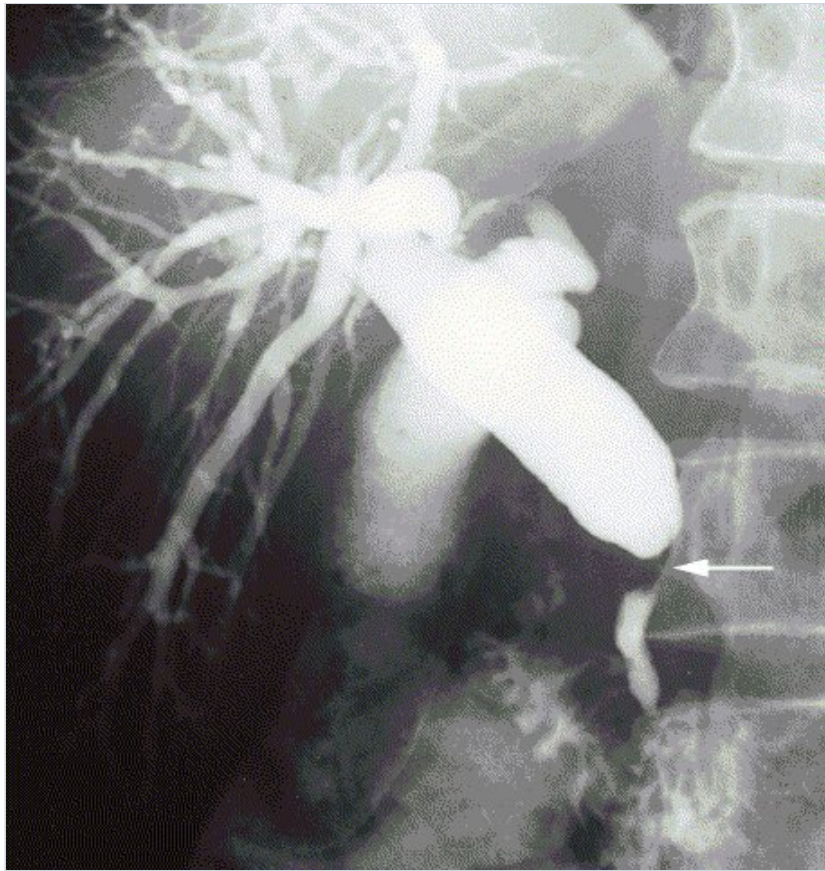


Figura 4b Colangiografía transhepática: litiasis y carcinoma Colangiografías transhepáticas de dos pacientes, uno con litiasis (a) y el otro con carcinoma (b) que muestran las alteraciones correspondientes. En la colangiografía (a) se aprecia la presencia de cálculos múltiples radiolúcidos en el conducto colédoco, el cual está sumamente dilatado (flecha). En la imagen (b) se muestra un estrechamiento importante (flecha) con dilatación del conducto proximal producido por el carcinoma.

VII HEPATITIS AGUDA

DR. EMMET B. KEEFFE

La mayoría de los casos de hepatitis aguda son causados por virus, pero también los medicamentos y toxinas pueden ser los responsables. La hepatitis viral aguda clásica es causada por uno de cinco agentes etiológicos: el virus de la hepatitis A (VHA), el virus de la hepatitis B (VHB), el virus de la hepatitis C (VHC), el virus de la hepatitis D (VHD) o el virus de la hepatitis E (VHE). En los Estados Unidos, alrededor del 50 por ciento de los casos reportados de hepatitis viral aguda en los adultos se clasifican como infección por VHB, el 30 por ciento como infección del VHA y el 20 por ciento como infección del VHC. La infección por VHD (hepatitis delta) ocurre como una infección agregada en los portadores crónicos del VHB o como una coinfección durante la infección por el VHB. La infección por el VHE ocurre principalmente en otras partes del mundo, aunque se han reportado algunos casos de viajeros que regresaron a los Estados Unidos. Los cinco virus pueden causar hepatitis, pero solo tres (VHB, VHC y VHD) provocan infección crónica. Se han identificado nuevos virus que causan hepatitis, y que pueden explicar los casos caracterizados antes como hepatitis viral no A-E. Por último, diversos virus que provocan enfermedad sistémica afectan también al hígado, por ejemplo el citomegalovirus y el virus Epstein-Barr.

Hepatitis viral

Los cinco tipos de hepatitis viral son semejantes y no pueden distinguirse con seguridad según las manifestaciones clínicas o las pruebas de laboratorio de rutina. La infección puede ser asintomática o puede asociarse con síntomas catarrales inespecíficos, una minoría de los pacientes presentan ictericia. La alteración de laboratorio característica en la hepatitis aguda es la elevación de aminotransferasas, típicamente mayor de 300 UI/L y, en ocasiones hasta 1,000 a 3,000 UI/L. La etiología específica de la hepatitis viral está determinada por las pruebas serológicas [*ver tabla 1*].

Tabla 1 Diagnóstico serológico de la hepatitis viral aguda		
Enfermedad	Serología	Comentarios
Hepatitis A	Anti-VHA IgM	Especificidad razonable
Hepatitis B	AgHB _s Anti-HB _c IgM	Puede ser negativo en fase tardía Indica hepatitis aguda
Hepatitis C	Anti-VHC ARN VHC	Aparece tarde Aparece pronto
Hepatitis D	AgHB _s y anti-VHD anti-HB _c IgM+ anti-HB _c IgM-	El anti-VHD puede aparecer tarde Coinfección Superinfección
Hepatitis E	Anti-VHE	No autorizado en EUA

VHA-virus de la hepatitis A HB_c-centro del virus de la hepatitis B AgHB_s-antígeno de hepatitis B
VHC-virus de la hepatitis C VHD-virus de la hepatitis D VHE-virus de la hepatitis E

CLASIFICACION Y PATOLOGIA

Virus de la hepatitis A

El virus de la hepatitis A es un picornavirus semejante a los poliovirus y rinovirus, que causan el catarro común. Inicialmente se descubrió en las heces, pero también se ha encontrado en el suero de pacientes con infección aguda y en el citoplasma de células hepáticas y la bilis de los animales infectados.¹ El virus tiene una sola cadena positiva de ARN, no tiene cubierta y posee tres polipéptidos principales en su cápside. Sin embargo, su composición antigénica es muy semejante en todo el mundo, lo que explica la eficacia global de la globulina inmune y de la vacuna contra la hepatitis A.

En los animales el VHA puede encontrarse en células hepáticas después de una semana a partir de la inoculación y aparece posteriormente en bilis y heces. Probablemente existe viremia leve desde el momento en que el virus aparece en las células hepáticas. Los anticuerpos IgM contra el virus de la hepatitis A se detectan al iniciarse las manifestaciones clínicas, y suelen desaparecer después de 60 a 120 días.² Los anticuerpos IgG alcanzan títulos elevados durante la convalecencia, persisten indefinidamente y confieren inmunidad.

Virus de la hepatitis B

El virus de la hepatitis B (también llamado partícula Dane) tiene un diámetro total de 42 nm y consiste en un núcleo central de 28 nm rodeado por una cubierta proteica. El núcleo contiene proteínas, un ADN circular de cadena doble y una ADN polimerasa [ver figura 1 y tabla 2].³ Estudios de anticuerpos por inmunofluorescencia han mostrado núcleos de virus de la hepatitis B en los hepatocitos infectados; aparentemente el núcleo se desplaza desde el núcleo celular hasta el citoplasma, en donde adquiere su capa protectora y se convierte en el virus completo. El virus de la

hepatitis B puede encontrarse en el suero de casi todos los enfermos en etapas tempranas de la hepatitis B aguda.

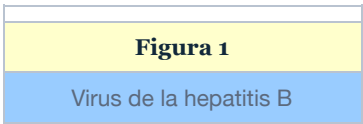


Tabla 2 Características del virus de la hepatitis B, esferas y filamentos			
	Morfología	Composición	Significado
Virus de la hepatitis B	Núcleo de 28 nm de diámetro; envoltura proteica superficial de 14 nm de diámetro	El núcleo contiene proteína, ADN circular de doble cadena, ADN polimerasa y AgHB _C ; la capa externa contiene pre-S ₁ , pre-S ₂ y polipéptidos S(P24) en sus formas glucosilada y no glucosilada; es posible que las proteínas pre-S ₁ y pre-S ₂ faciliten la unión del virión de la hepatitis B a la membrana del hepatocito	Virus infeccioso
Esferas y filamentos	Ambos con diámetro de 22 nm	Ambas están formadas de pre-S ₁ , pre-S ₂ y polipéptidos S(P24) en sus formas glucosilada y no glucosilada, algunos lípidos y proteína sérica adherente; el polipéptido S(P24) es el principal componente del AgHB _S	Proteínas virales producidas en exceso; son la fuente principal de AgHB _S en el suero

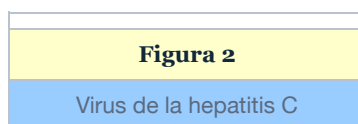
Dos partículas adicionales aparecen en el citoplasma de los hepatocitos y en el suero de los pacientes con hepatitis B: una esfera con un diámetro de 22 nm y un tratamiento en forma de bastón de las mismas dimensiones. Estas partículas se encuentran en casi todos los pacientes con hepatitis B en el momento del comienzo de la ictericia. La cubierta superficial del virión de la hepatitis B, las esferas y los filamentos están formados de polipéptidos pre-S₁, pre-S₂ y S (P24) en sus formas glucosiladas y no glucosiladas. El polipéptido S (P24) es la principal proteína del antígeno de superficie de la hepatitis B (AgHB_S). Es probable que la adhesión del virus a las membranas plasmáticas del hepatocito, mediada por la proteína pre-S₁ y posiblemente por la proteína pre-S₂, sea el primer paso en la infección del hígado.⁴

El antígeno de superficie de la hepatitis B tiene cinco subtipos principales de determinantes: a, d, y, y r.⁵ En ocasiones se han encontrado otros determinantes. Todos los sueros AgHB_S positivos contienen el determinante a; los de y, así como los w y r son mutuamente excluyentes. Por lo tanto, existen cuatro patrones posibles de subtipos; adw, ayw, adr y ayr; los tres primeros son frecuentes, el último es raro. Se han realizado muchos intentos para correlacionar el subtipo con la evolución clínica; sin embargo, parece que su presencia está más acorde con las diferentes distribuciones geográficas del virus de la hepatitis B que con el grado de virulencia. El subtipo adw es el

más frecuente en Europa y el continente americano; el adr prevalece en la mayor parte del Lejano Oriente.

Virus de la hepatitis C

El virus de la hepatitis C es un virus ARN de cadena única y sentido positivo de aproximadamente 9.4 kb de longitud y que es responsable de la mayor parte de los casos de hepatitis no-A no-B.^{6,7} Se relaciona principalmente con los pestivirus y los favivirus y se cree que es un género diferente dentro de la familia Flaviviridae. Las proteínas estructurales se codifican en el extremo 5, que tiene un alto grado de conservación [ver figura 2]. A continuación se localizan el núcleo del VHC, las proteínas de cubierta y cuatro proteínas no estructurales localizadas en el extremo 3. Con base en el análisis de la secuencia de ácidos nucleicos, se han identificado en todo el mundo por lo menos nueve genotipos principales y 30 subgrupos. Los genotipos del VHC se dividen en tipos (1,2,3, etc.) y subtipos (1a, 1b, 2a, etc.). Los genotipos específicos del VHC pueden tener diferentes evoluciones clínicas o respuestas ante el tratamiento con interferón (v.gr., los tipos 2 y 3 responden mejor al tratamiento que el tipo 1). En los Estados Unidos el genotipo 1 es el más común, correspondiendo a alrededor del 70 por ciento de los casos. El genotipo 2 causa alrededor del 15 por ciento de los casos, y el genotipo 3 el cinco por ciento. Otros genotipos no son comunes en los Estados Unidos. Se ha observado coinfección con más de un genotipo, en especial en hemofílicos con exposición repetida al VHC.³ El VHC también existe como un espectro de secuencias relacionadas en forma estrecha (llamado cuasiespecie) semejante a una secuencia genómica dominante. Esta heterogeneidad genética es más común cuando la duración de la infección es mayor y puede asociarse con peor respuesta al tratamiento con interferón.



Virus de la hepatitis D

El virus de la hepatitis D, o agente delta, es un virus ARN de una sola cadena circular y de polaridad negativa, que requiere la presencia de una infección por el virus de la hepatitis B para manifestarse.⁹ El virus es más pequeño que ningún otro virus animal conocido y tiene cierta semejanza con los virus de las plantas conocidos como viroides.¹⁰ Este virus circula en la sangre asociado con el antígeno de la hepatitis D, el genoma ARN y una cubierta externa compuesta de AgHB_s. Aunque el antígeno de la hepatitis D, el virus ARN y los anticuerpos IgM contra el virus de la hepatitis D (anti-VHD) pueden encontrarse en el plasma de pacientes infectados, el único marcador serológico comercialmente disponible para esta infección es el llamado anticuerpo total o de IgG contra el antígeno de la hepatitis D (anti-VHD). Este anticuerpo se determina por inmunoanálisis enzimático. Cuando los anti-VHD están presente en el suero, los marcadores del virus de la hepatitis B, como el antígeno e de la hepatitis B (AgHB_e), el ADN del VHB y la ADN polimerasa suelen estar ausentes. Si bien la infección por hepatitis D tiene una distribución universal, es más frecuente en los países mediterráneos, Medio Oriente y norte de África. El virus es responsable de las epidemias de hepatitis fulminante en América del Sur. Esta infección es poco frecuente en los Estados Unidos y norte de Europa, excepto en los adictos a drogas intravenosas y los sujetos expuestos a productos sanguíneos contaminados. La infección por hepatitis D tampoco es frecuente en el sureste de Asia y China, áreas donde la hepatitis B es común. La vacunación eficaz de la hepatitis B prevendrá la infección por hepatitis D.

Virus de la hepatitis E

El virus de la hepatitis E es un ARN virus de una sola cadena de sentido positivo de alrededor de 7.5 kb que causa una hepatitis no-A no-B de transmisión enteral.¹¹ El virus ya ha sido clonado y el diagnóstico de esta infección puede hacerse con facilidad por identificación serológica de anticuerpos anti-VHE (no disponibles aún en forma comercial en los Estados Unidos). El VHE ha sido identificado por microscopía inmunoelectrónica en las heces de pacientes con hepatitis E aguda.^{12,13} Se ha observado variación en las cepas de diferentes partes del mundo (v.gr., las cepas de VHE B o Burma y las M o México tienen una similitud en secuencias de solo el 76 por ciento). La hepatitis E aguda se observa en los países en desarrollo, y se han diagnosticado casos esporádicos en los Estados Unidos en viajeros que regresan de áreas endémicas.

Virus de la hepatitis F y G

Alrededor del cinco al 20 por ciento de los casos de hepatitis aguda y crónica no se explican por los cinco virus de hepatitis conocidos y se ha supuesto que son causados por agentes no A-E. Un nuevo virus se ha denominado tentativamente virus de la hepatitis F (VHF) porque se identificó en los extractos de heces de pacientes franceses con hepatitis no A-E, y también se ha transmitido a monos rhesus.¹⁴ El agente parece tener 27 a 37 nm de diámetro y contiene una doble cadena de ADN de aproximadamente 20 kb. Se requiere confirmación de esta observación y una mejor caracterización del virus y de la enfermedad asociada antes de que se establezca que el VHF causa hepatitis clásica.

También se ha identificado un virus de la hepatitis G (VHG) como una coinfección en pacientes con infección por VHC y en individuos con hepatitis no A-E.¹⁵ El VHG parece ser semejante o incluso idéntico al virus GB (VGB), que recientemente fue clonado.^{16,17} Dos virus, el VGB-A y el VGB-B parecen ser virus no humanos que son contaminantes en el suero humano por tamarines, y un tercer virus, el VGB-C es un virus humano muy relacionado en su genotipo al VHG.

EPIDEMIOLOGÍA

Dado que sus pronósticos son muy diferentes, es de gran importancia tener siempre en cuenta los aspectos epidemiológicos de las distintas formas de hepatitis viral (A, B, C, D y E) y los estudios especiales que nos permiten diferenciar entre unas y otras [ver tablas I y 3].¹⁸ En la hepatitis tipo A, el virus se excreta de 14 a 21 días antes de la aparición de la ictericia. Aunque el paciente puede continuar diseminándolo durante las primeras dos semanas de la enfermedad, deja de ser infeccioso a los 21 días del inicio de la enfermedad. Sin embargo, el virus puede detectarse en las heces si el paciente sufre una recaída.¹⁹ La hepatitis A se transmite por medio de alimentos que han sido contaminados por las manos sucias (con heces) de sujetos infectados. Esta enfermedad es muy contagiosa; la transmisión entre miembros de una familia es muy frecuente, y se han descrito varias epidemias que se iniciaron a partir de un solo enfermo.²⁰ Asimismo, se ha informado de brotes de hepatitis A en guarderías; los niños de uno a dos años de edad son los que se infectan con mayor frecuencia. La enfermedad se extiende entre los empleados de estos centros, los contactos domésticos y los familiares cercanos de los niños con una frecuencia alarmante.²¹ Han ocurrido varias epidemias de hepatitis A, en las cuales la fuente de origen fueron mariscos contaminados con agua de drenaje.²² Este tipo de hepatitis constituye una de las infecciones intestinales de transmisión sexual entre varones homosexuales.⁷³ La hepatitis A también es frecuente entre adictos a drogas intravenosas, pero el mecanismo de transmisión es incierto.²⁴ La viremia ocurre entre uno y 25 días antes de la aparición de los síntomas, a pesar de lo cual la transmisión por el suero o productos sanguíneos ocurre rara vez. Los individuos que han sufrido una hepatitis tipo A desarrollan inmunidad a la enfermedad (casi la mitad de los habitantes de los EUA tiene niveles altos de anticuerpos contra el virus de la hepatitis A.²⁵ Se desconoce la existencia de algún reservorio humano o no humano

para el virus de la hepatitis A.

***Tabla 3* Características de la hepatitis viral aguda tipo A, tipo B, tipo C, tipo D y tipo E**

	<i>Tipo A</i>	<i>Tipo B</i>	<i>Tipo C</i>	<i>Tipo D</i>	<i>Tipo E</i>
Forma de transmisión	Fecal-oral; mariscos contaminados con agua de alcantarillado	Percutánea, venérea	Percutánea y en la comunidad	Percutánea	Fecal-oral
Periodo de incubación (días)	20-37(15-49)*	60-110(25-160)*	35-70(21-84)*	Comparable al de la hepatitis B	10-56
Resultado de las determinaciones de anticuerpos y antígenos en suero	Desarrollo de anticuerpos IgM en la fase temprana e IgG en la convalecencia	El antígeno (AgHB _s) y el anticuerpo (antiHB _e) aparecen tempranamente y persisten en portadores	Aparecen anti-VHC en seis semanas a nueve meses	Los anti-VHD aparecen tardíamente y tienen corta duración	Se detectan anticuerpos 1gM en los primeros 26 días de iniciada la ictericia; los anticuerpos 1gG persisten en forma indefinida
Inmunidad	45% de la población tiene anticuerpos contra la hepatitis A en el suero y probablemente sea inmune	5 a 15 % de la población tiene anti-HB _s	Desconocida	Los pacientes inmunes a la hepatitis B también están protegidos contra la hepatitis D	Desconocida
Frecuencia	Está aumentando la frecuencia en adultos	Está aumentando en los Estados Unidos	80%-90% de las hepatitis postransfusionales, 12%-25% de las hepatitis esporádicas	Poco frecuente en los Estados Unidos, pero frecuente en los adictos a drogas que utilizan la vía intravenosa	Rara en los Estados Unidos
Evolución	No evoluciona a hepatopatía crónica	5% a 10% de los adultos y 80 a 90% de los niños desarrollan hepatopatía crónica	70%-90% desarrollan hepatopatía crónica	>95% en la resolución de la coinfección de la hepatitis D y la hepatitis B aguda; infección crónica frecuente si coexiste	No evoluciona a hepatopatía crónica

				infección de hepatitis D en portadores crónicos de hepatitis B	
Prevención de la enfermedad después de la exposición	Concentrado de g-globulina (0.02 ml/kg); disminuye de 7 a 8 veces la incidencia de la enfermedad	La inmunoglobulina y la vacuna de la hepatitis B previenen la enfermedad clínica en adultos y el estado de portador en lactantes	La eficacia de la g-globulina concentrada es dudosa	Desconocida	Dudosa
Índice de mortalidad	0-0.2% con hepatitis fulminante	0.3-1.5%	Incierto, puede ser semejante a la mortalidad de la hepatitis B	2-20% para la hepatitis icterica aguda	1 a 2%; puede ser hasta del 10% - 15% en las mujeres embarazadas

* Límite habitual; entre paréntesis aparecen los límites máximos.

La hepatitis B se transmite básicamente a través de la inoculación percutánea con productos serológicos o sanguíneos infectados. El AgHB_s Y el ADN del VHB pueden detectarse en muchas otras secreciones corporales,^{26,27} aun que se desconoce la importancia que esto tiene en el proceso de diseminación de la enfermedad. La forma más común de transmisión de la hepatitis B en varones homosexuales puede ser el contacto oral o genital con lesiones hemorrágicas asintomáticas de la mucosa rectal.²⁸ La hepatitis B también puede ser transmitida de la madre embarazada portadora al neonato. Un porcentaje significativo de la población tiene anticuerpos contra el AgHB (anti-HB_s).²⁵ La prevalencia varía entre las diversas subpoblaciones: los caucásicos de clase media tienen una prevalencia del 5 por ciento, los afroamericanos de clase media, del 12 por ciento, los afroamericanos de clase baja, del 24 por ciento, los chino-americanos, del 37 por ciento, y los varones blancos homosexuales, del 48 por ciento. La presencia de este anticuerpo indica inmunidad para la hepatitis B.

Antes de la existencia de pruebas que permitieran detectar el VHC y, por tanto, eliminarlo de las unidades de sangre, el VHC causaba la gran mayoría de los casos de hepatitis postransfusional.^{29,30} En la actualidad el porcentaje de transmisión del VHC por transfusiones ha disminuido, y el VHC es responsable de sólo alrededor de cuatro por ciento de los casos de hepatitis relacionada con transfusiones.³¹ El riesgo de hepatitis C postransfusional es de alrededor de tres casos por 10,000 unidades de sangre transfundida.³² Este virus es responsable de más del 80 por ciento de todos los casos de hepatitis no-A no-B, que a su vez constituyen la cuarta parte de los casos de hepatitis viral aguda en los Estados Unidos.³³

El virus de la hepatitis C se transmite por vía parenteral (v.gr., transfusiones, abuso de drogas intravenosas, exposición ocupacional a sangre o derivados de sangre). Se ha calculado que el riesgo de transmisión por un solo incidente de punción con una aguja es de alrededor de cuatro a 10 por ciento.³⁴ Muchos casos de hepatitis C se adquieren en la comunidad. Entre los factores de riesgo probables están la exposición en el hogar, el contacto sexual

y los compañeros sexuales múltiples.³¹ Un estudio no logró demostrar la transmisión del virus a los familiares o contactos sexuales de pacientes adultos.³⁵ Otro estudio indicó que la transmisión heterosexual de la hepatitis C es muy poco frecuente: sólo uno de 41 compañeros sexuales sin otros factores de riesgo tuvo evidencia de infección.³⁶ La prevalencia de la infección entre las compañeras sexuales de varones hemofílicos con anticuerpos positivos es de 2.7 por ciento, lo que confirma la ineficacia de la transmisión heterosexual de este virus.³⁷ Dos trabajos adicionales confirman que la transmisión sexual del virus es poco frecuente y destacan la importancia de la exposición parenteral, en especial entre los adictos a drogas intravenosas.^{38,39} Una explicación posible para la escasa transmisión sexual y familiar se basa en la ausencia de ARN del VHC en las secreciones de los pacientes infectados.⁴⁰ Existe controversia en relación con la transmisión vertical del VHC. Aunque se ha detectado ARN de VHC en infantes nacidos de madres infectadas por VHC,⁴¹ otros reportes ponen en duda esta forma de transmisión. En un estudio realizado en Suecia, existió solo un caso de transmisión aparente de madre a hijo entre 14 madres y 21 infantes.⁴² En un trabajo realizado en Estados Unidos, no se encontraron evidencias de transmisión vertical entre 23 madres y 24 niños.⁴³ En muchos de los casos de infección adquirida en la comunidad no se detectan factores de riesgo.

El anticuerpo contra el virus de la hepatitis C se encuentra en el 0.5 por ciento de los donadores de sangre que tienen concentraciones normales de aminotransferasas.²⁹ Debe suponerse que los individuos que tengan anticuerpos que den portar la infección. Es necesario enfatizar que en el 10 por ciento de los casos la infección por VHC puede establecerse solamente determinando el ARN del VHC o los anticuerpos totales contra el antígeno del VHC.³¹ Existen pocas evidencias de que la presencia de anticuerpos contra el VHC confiera inmunidad ante una nueva infección.⁴⁴

Los receptores de órganos provenientes de donadores con anticuerpos contra VHC tienen una gran probabilidad de infectarse.⁴⁵ Algunos investigadores han propuesto que si la condición médica del receptor no permite otras opciones, se considere el uso de un órgano de donador infectado.⁴⁶ Este aspecto requiere de un mayor análisis.

El riesgo de desarrollar hepatitis postransfusional varía notablemente en función del producto sanguíneo que vaya a ser utilizado. La albúmina y la inmunoglobulina sérica parecen estar libres de riesgo, pero el plasma combinado con concentrados del factor protrombina puede contener cantidades patógenas del virus.⁴⁷ Desgraciadamente, el riesgo no parece disminuir con el uso de eritrocitos lavados, congelados o de donadores seleccionados.⁴⁸

La hepatitis D se presenta sólo en pacientes con hepatitis B y se transmite por vía percutánea. La infección simultánea por los virus de la hepatitis B y D puede producir hepatitis aguda más grave que la causada sólo por el VHB.^{49,50}

La hepatitis E es una causa frecuente de grandes epidemias de hepatitis viral aguda en países en desarrollo. Esta enfermedad se caracteriza por presentarse en adultos y tiene una mortalidad muy alta en mujeres embarazadas.¹² Se han estudiado dos epidemias que se presentaron en comunidades rurales de México.¹³ En ambas la tasa de ataque agudo fue alta, durante un periodo de cuatro meses se desarrolló ictericia en más del cinco por ciento de la población local. La infección por hepatitis E también se ha observado en inmigrantes a los Estados Unidos⁵¹ y entre personas que viajan a México y a la India subcontinental.⁵²

MANIFESTACIONES CLINICAS

Signos y síntomas

La hepatitis viral puede presentarse de forma súbita o gradual. Los síntomas son muy variables [ver tabla 4].⁵³ Los datos iniciales más frecuentes son fatiga, astenia, somnolencia, anorexia, náusea y coluria. El vómito persistente

puede causar deshidratación. Normalmente hay febrícula, los calosfríos son raros. Puede haber dolor franco localizado en el cuadrante superior derecho del abdomen, pero lo más común es que existan molestias abdominales vagas. El prurito también es frecuente, pero rara vez llega a ser intenso. Un reducido número de casos presenta diarrea. Cerca de la mitad de los pacientes tienen mialgias o artralgias, y algunos llegan a tener artritis aguda con dolor local, rubor, edema e incluso derrames. La sintomatología articular generalmente se relaciona con infección por virus tipo B y E. Muchos de estos síntomas desaparecen cuando comienza la ictericia o poco después. En algunos casos raros de hepatitis severa puede haber confusión, estupor e incluso coma. Estos enfermos también presentan hedor hepático y asterixis.

Tabla 4 Incidencia de síntomas en la hepatitis viral aguda	
Síntoma	Porcentaje de pacientes
Coluria	94
Fatiga	91
Anorexia	90
Náusea	87
Fiebre	76
Vómito	71
Cefalea	70
Molestias abdominales	62
Acolia	52
Mialgias	52
Somnolencia	49
Irritabilidad	43
Prurito	42
Diarrea	25
Artralgias	21

Tanto las escleróticas como la piel suelen encontrarse ictericas. El hígado frecuentemente está aumentado de tamaño y muy doloroso. El bazo llega a ser palpable en alrededor del 10 porciento de los pacientes. La aparición de asterixis, edemaperiférico importante o ascitis implicaque el proceso es severo y sugiere un mal pronóstico.⁵⁴

ESTUDIOS DE LABORATORIO

La mayoría de los pacientes tiene anemia leve y linfocitosis relativa. El recuento de leucocitos es habitualmente normal, pero puede ser mayor a 12,000/mm³. La bilirrubina sélica no suele rebasar los 15 a 20 mg/dl; niveles por encima de 30 mg/dl implican un padecimiento severo o la asociación de hemólisis. Tanto la aspartato

aminotransferasa (AST) como la alanino aminotransferasa (ALT) séricas, se elevan de siete a 14 días antes de la aparición de la ictericia, empezando a disminuir poco tiempo después de que esto ocurra. El grado de elevación no siempre refleja la severidad de la enfermedad, pero los niveles inferiores a 500 UI/L reflejan invariablemente una forma leve de la enfermedad.

La fosfatasa alcalina también tiende a elevarse un poco, y lo hace en gran proporción en los pocos casos que desarrollan colestasis en las etapas tardías del proceso agudo. Los niveles séricos de gamaglobulinas son normales o ligeramente altos; las concentraciones superiores a 3 g/dl sugieren hepatitis crónica activa, más que hepatitis viral aguda. Los niveles séricos de albúmina y el tiempo de protrombina reflejan la capacidad de síntesis hepática y están disminuidos en la hepatitis aguda severa.

ESTUDIOS SEROLOGICOS

Se usan ensayos serológicos para identificar cada tipo de hepatitis viral [ver tabla 1]. El anticuerpo IgM contra el VHA (anti-VHA IgM) aparece pronto y es muy específico para la hepatitis aguda A. Típicamente persiste durante un promedio de tres meses y después es sustituido por anti VHA IgG, que dura durante toda la vida y confiere inmunidad para infecciones futuras.

Diversas pruebas son útiles para el médico que atiende a un paciente con hepatitis aguda B [ver tabla 5]. El AgHB_s que se encuentra presente en la superficie del virión de la hepatitis B y en la circulación como esferas y filamentos, puede medirse por un radioinmunoensayo de fase sólida o por un ensayo inmunsorbente ligado a enzimas (ELISA). Aparece en el suero de las personas infectadas en una a dos semanas después de la inyección parenteral del virus infeccioso y puede persistir por meses.⁵⁵ Si el AgHB_s permanece en el suero de la persona por más de seis meses después del episodio agudo es posible que persista en forma indefinida. El anticuerpo contra el AgHB_s suele aparecer en sangre dos a cuatro meses después de un ataque agudo de hepatitis B, en la mayoría de los casos después de que ya no es posible detectar AgHB_s. El anticuerpo contra el antígeno central (anti-HB_c) aparece pronto en la sangre de las personas infectadas y persiste de modo indefinido.⁵⁶ Se encuentran títulos altos de anti-HB IgM en los pacientes con enfermedad aguda, y éste puede ser el único marcador de la hepatitis aguda B si ya no es posible detectar el AgHB_s. La detección del AgHB_c, una proteína soluble derivada de la partícula central, correlaciona con la presencia de ADN de VHB y polimerasa de ADN e indica que el virus está en fase de replicación activa. El suero positivo para AgHB_c es muy infeccioso.⁵⁷ Una mujer embarazada con AgHB_s positivo tiene más probabilidad de transmitir el VHB a su hijo si su sangre contiene también AgHB_c o ADN de VHB. La detección de anticuerpo contra AgHB_c asociado con la ausencia de ADN de VHB evidencia que la replicación viral es mínima y que la sangre es mucho menos infecciosa.

Tabla 5 Pruebas para la infección viral por hepatitis B

Símbolo	Características
AgHB _s	Antígeno de superficie de la hepatitis B; presente en la cubierta superficial del virus de la hepatitis B y en los filamentos y esferas de 22 nm de diámetro; el antígeno de superficie purificado expresado en células levaduriformes se usa en las vacunas recombinantes de la hepatitis B.
Anti-HB _s	Anticuerpos contra el AgHB _s ; presente en la fase de convalecencia e infección aguda de la hepatitis B y después de la vacunación con éxito contra la hepatitis B; la inmunoglobulina anti-hepatitis B obtenida de sueros con niveles altos de este anticuerpo es eficaz en la prevención de la infección por virus B
Anti-HB _c	Anticuerpos contra el núcleo del virus de la hepatitis B; presente en todos los pacientes con cualquier forma de infección de la hepatitis B; la presencia de este anticuerpo en el suero es evidencia de que el paciente ha sido o está infectado con el virus de la hepatitis B
Anti-HB _c IgM	Anticuerpos contra el antígeno del núcleo de la hepatitis B; presente en niveles altos en pacientes con hepatitis B aguda; puede ser el único marcador de infección aguda, cuando no se detecta el AgHB _s
Anti-VHD	Anticuerpos contra el virus de la hepatitis D; marcador serológico de coinfección o sobreinfección por hepatitis D en pacientes con hepatitis B
AgHB _e	Proteína soluble derivada del núcleo del virus de la hepatitis B; refleja la presencia del virus de la hepatitis B circulando en la sangre; el suero positivo para este antígeno es muy infeccioso
Anti-HB _e	El Anti-HB _e aparece semanas o meses después de que el AgHB _e ya no se detectan sangre (ni los virus circulantes de la hepatitis B); el suero positivo para este anticuerpo es sustancialmente menos infeccioso.

El ELISA de primera generación para el VHC comenzó a usarse en forma comercial en 1990, y sigue siendo la forma más práctica de diagnosticar la hepatitis aguda y crónica de tipo C.⁵⁸ En 1992 un ELISA anti-VHC de segunda generación sustituyó al ensayo original. Esta prueba emplea múltiples antígenos (c200, que incorporan c33c y cloo-3 de las regiones NS3 y NS4 del genoma VHC, y c22-3 de la región central), lo que explica su mayor sensibilidad y especificidad en comparación con la prueba de primera generación (que emplea solo el antígeno cloo-3). El estudio suplementario más usado por su especificidad es el ensayo de inmunoblotting recombinante de segunda generación (RIBA-2), que incorpora cuatro antígenos como bandas separadas: c33c, c22-3, c100-3 y 5-1-1. La reacción de dos de las cuatro bandas se considera como una prueba positiva, y la reacción de solo una banda se considera como indeterminada. Se han desarrollado pruebas de ELISA y RIBA de tercera generación, que pronto estarán disponibles en los Estados Unidos.

La detección de ARN del VHC en el suero puede usarse para establecer la viremia y ha sido muy empleada en el tratamiento de la hepatitis crónica C. El diagnóstico de hepatitis C aguda puede establecerse también pronto en la infección aguda, antes de la aparición de anti-VHC, usando ensayos para ARN de VHC. Por desgracia, aún debe estandarizarse el ARN del VHC en suero y los estudios son costosos. El ARN del VHC en suero puede detectarse por

estudios tanto cuantitativos como cualitativos. Los resultados del estudio cuantitativo pueden ser útiles para predecir la respuesta al tratamiento con interferón, ya que los pacientes con niveles más bajos de viremia responden mejor que los que tienen niveles más altos. Por último, en los pacientes con niveles normales de aminotransferasas y un anti-VHC reactivo, la presencia o ausencia de ARN el VHC puede distinguir entre la infección con viremia y la recuperación de una infección previa.

La infección por virus de la hepatitis D se diagnostica por la detección del anti-VHD con AgHB_s. Los pacientes con hepatitis D aguda tendrán AgHB_s con anti-HB_c IgM junto con anti-VHD (i.e., coinfección), mientras que los pacientes con hepatitis crónica B con infección agregada por VHD tendrán anti-HB_c negativo.

La hepatitis E se diagnostica por la detección de anticuerpos contra el VHE (anti-VHE). Este se encuentra en el suero de pacientes tanto con infección aguda como convalescentes. El estudio ha sido ya autorizado en Estados Unidos.

ALTERACIONES EN LA MORFOLOGIA HEPATICA

Los hallazgos típicos en la hepatitis viral aguda son la necrosis punteada de los hepatocitos y una reacción inflamatoria que consiste básicamente en infiltrado linfocitario e histiocitario. Frecuentemente se observan cuerpos acidófilos (hepatocitos necrosados) y tapones biliares. La biopsia efectuada en etapas tardías de la evolución revelará datos de notable regeneración de los hepatocitos (células multinucleadas, formación de rosetas) e histiocitos cargados de pigmento. Aunque es más importante en las regiones pericentrales, la necrosis y la reacción inflamatoria aparecen en todo el parénquima. En la hepatitis severa las zonas necróticas unen los espacios porta entre sí o con las zonas centrales, pudiendo abarcar lóbulos completos (necrosis en puentes).⁵⁴ Los espacios porta contienen una reacción inflamatoria leve o moderada con células mononucleares; la membrana limitante, que marca el espacio porta de las células parenquimatosas, puede estar interrumpida. Ocasionalmente el cuadro que se observa en etapas tardías de una hepatitis viral aguda severa puede ser indistinguible del de una hepatitis crónica activa; en este caso, será la duración de la enfermedad, el examen físico y los resultados de laboratorio los que permitirán establecer la diferencia.

EVOLUCION CLINICA

En la hepatitis es característico que los síntomas aparezcan de una a dos semanas antes de la aparición de la coluria y la ictericia. A medida que aumenta la ictericia el paciente recupera el apetito y la afección del estado general disminuye. Los niveles séricos de bilirrubina tienden a ir en aumento durante 10 a 14 días, para después disminuir en dos a cuatro semanas. Las aminotransferasas generalmente empiezan a disminuir un poco antes del grado máximo de ictericia, disminuyendo rápidamente a partir de ese momento. Es habitual que el enfermo se empiece a sentir mucho mejor en el momento en que los niveles de bilirrubina han empezado a disminuir. También es habitual que el proceso evolucione sin complicaciones y que la recuperación sea total, restableciéndose la función hepática normal.

Un pequeño porcentaje de pacientes tiene una evolución atípica. La enfermedad puede prolongarse, sobre todo en ancianos o en aquellos infectados por VHB o VHC. La enfermedad puede durar varios meses, pasando hasta un año antes de la recuperación total. Del seis al 15 por ciento de los casos tendrán síntomas recurrentes y deterioro de la función hepática antes de lograr una recuperación total del episodio inicial.⁵⁹ Las recurrencias son generalmente menos severas y duran menos que el episodio inicial. Un pequeño grupo de pacientes tienen una evolución aguda fulminante que les lleva al coma hepático e incluso a la muerte; estas complicaciones parecen ser más frecuentes

cuando la hepatitis se debe a infección por VHB o VHE en mujeres embarazadas.⁶⁰ La hepatitis C parece ser poco habitual como causa de enfermedad fulminante.^{61,62} En algunos países se ha asociado a un virus mutante de la hepatitis B, que es incapaz de codificar para el antígeno e, con enfermedad fulminante.^{63,64} Con frecuencia no es posible identificar el virus, lo que origina especulaciones sobre la participación de otros agentes hepatotóxicos (virus mutantes o virus aún no identificados).⁶⁵ Algunos individuos no llegan a recuperarse totalmente del episodio inicial y desarrollan hepatitis crónica. No ocurre hepatitis crónica secundaria a la infección por virus A o E. El cinco a lo por ciento de los casos de hepatitis B evolucionan a la cronicidad, y esto es la regla en la hepatitis por virus C.^{66,67}

Un estudio realizado en Italia encontró que los portadores de AgHB_s asintomáticos y con pruebas de función hepática normales tienen un excelente pronóstico. El riesgo de que se desarrolle carcinoma hepatocelular es bajo, por lo menos durante el periodo de seguimiento promedio de 11 años de este estudio.⁶³ La hepatitis crónica es un problema frecuente en los pacientes con infección por hepatitis C. Un estudio de pacientes seropositivos para anticuerpos contra VHC encontró que el 62 por ciento desarrolló hepatitis crónica durante un periodo de nueve a 48 meses.³¹ La progresión de la hepatitis crónica no se relacionó con factores de riesgo. En las pruebas realizadas 42 a 48 meses después del inicio de la infección por hepatitis C, se detectó ARN de VHC en el suero de 12 de 13 pacientes con hepatitis crónica y en 15 de 15 pacientes cuya hepatitis se había resuelto.³¹ Por lo tanto, parece ser que el VHC es una causa muy importante de enfermedad hepática crónica en los Estados Unidos.

Además, es probable que cuando un individuo se infecta, permanezca como reservorio del virus en forma indefinida, a pesar de que la función hepática sea normal.⁶⁹ Sin embargo, el pronóstico de estas personas no siempre es malo, según lo indicó otro estudio que incluyó a 586 pacientes con hepatitis no-A no-B que fueron vigilados durante un periodo de 18 años: no existió aumento en la mortalidad general después de la hepatitis no-A no-B asociada con transfusiones, pero sí un pequeño aumento en la mortalidad relacionada con daño hepático.⁷⁰ Estos datos indican que aunque la hepatitis crónica es una complicación frecuente de la hepatitis aguda no-A no-B, el desarrollo subsecuente de cirrosis o de carcinoma hepatocelular es raro, por lo menos durante un periodo de 18 años.⁷¹ Por otro lado, si se desarrolla carcinoma hepatocelular, es muy probable que esté relacionado con cirrosis secundaria a infección por VHC.⁷²

Complicaciones raras y ocasionalmente fatales de la hepatitis aguda incluyen: anemia aplásica, anemia hemolítica, hipoglucemia y poliarteritis. El virus de la hepatitis B parece tener cierta participación en la etiopatogenia del carcinoma hepatocelular primario, probablemente a través de la integración de su ADN al genoma de los hepatocitos del huésped.⁷³ Al parecer, el riesgo es mayor si la infección ocurrió a edad muy temprana o cuando existe también hepatopatía crónica.

TRATAMIENTO

Aunque se han recomendado una gran variedad de medidas terapéuticas para la hepatitis viral, es poco probable que alguna de ellas llegue a modificar la evolución de la enfermedad. Cuando el paciente se siente mal es razonable reducir la actividad física a un nivel tolerable; en algunos casos esto implicará reposo en cama en las etapas tempranas de la enfermedad. No está justificado limitar la actividad una vez que el enfermo se siente mejor. Dos estudios controlados, realizados en grupos grandes de individuos jóvenes en servicio militar que presentaron hepatitis viral, han aportado datos convincentes de que la actividad física durante el periodo de recuperación, incluso si es intensa, no ocasiona una mayor incidencia de recaídas o de evolución a la cronicidad.^{59,74}

Aunque no es indispensable para el proceso de recuperación, la dieta hipercalórica (mas de 3,000 calorías por día)

puede acortar unos cuantos días la duración de una hepatitis viral aguda.⁵⁹ Por desgracia, esta dieta rara vez es tolerada por pacientes con anorexia y náusea. Tampoco se ha demostrado que la dieta baja en grasas sea benéfica. Los pacientes deben ser motivados para que coman lo más posible. Ocasionalmente la náusea y el vómito son tan intensos que se hace necesaria la hospitalización y el aporte de líquidos y electrolitos por vía intravenosa. Aunque no se ha demostrado que el alcohol afecte en forma negativa la evolución de la hepatitis viral aguda, se recomienda la abstinencia durante las primeras fases. La ingesta alcohólica moderada no está contraindicada una vez que el enfermo se ha recuperado de un episodio agudo.

En aquellos pacientes con hepatitis viral aguda grave que se acompaña de encefalopatía se han recomendado múltiples medidas terapéuticas, ninguna de las cuales parece ser claramente efectiva. Entre las medidas utilizadas se incluyen: esteroides, μ -globulina hiperinmune (anti-HB_s), análogos ceto de aminoácidos esenciales, aminoácidos de cadena ramificada, antagonistas de los receptores H₂, exsanguinotransfusiones, perfusión hepática animal, hígados artificiales y trasplante de hígado. En estudios controlados se ha demostrado que ni los esteroides,⁷⁵ ni la cimetidina,⁷⁶ la gama -globulina hiperinmune,⁷⁷ o la exsanguinotransfusión⁷⁸ tienen efectos benéficos en la evolución de la hepatitis aguda. La cimetidina disminuye la incidencia de hemorragias gastrointestinales, pero sin alterar las cifras de mortalidad.⁷⁶ Los esteroides merecen una mención especial, ya que han sido utilizados con frecuencia y están fácilmente disponibles. Hay cuatro estudios controlados en los que se demuestra que los esteroides no son mejores que el placebo en la hepatitis viral severa;^{75,79-81} por ello, y ante sus posibles efectos negativos, dichos medicamentos deben evitarse en esta enfermedad. Aunque no existen estudios controlados completos, el trasplante hepático puede mejorar la supervivencia en pacientes con hepatitis viral aguda severa y encefalopatía hepática grado IV.⁸²

El tratamiento de los enfermos con encefalopatía debe ser conservador y basarse en medidas de sostén. Debe vigilarse la aparición de infecciones bacterianas, que en su caso deben tratarse con antibióticos adecuados. Los trastornos hemorrágicos requerirán de los factores de coagulación apropiados (plasma fresco congelado, plaquetas o ambos) y de transfusiones. La existencia de alteraciones importantes en la coagulación sin evidencia de hemorragia no justifica la administración de grandes cantidades de plasma, ya que ello puede producir insuficiencia cardíaca congestiva. La encefalopatía deberá tratarse con lactulosa (30 ml cada 4 horas) por vía oral. Sin embargo, existen pocas evidencias de que la encefalopatía aguda mejore con el tratamiento.

PREVENCIÓN

La prevención de la hepatitis viral incluye evitar la exposición al virus, la inmunización pasiva usando globulinas y la inmunización activa con vacunas específicas.

Inmunización pasiva

Los concentrados de gama -globulina administrados por vía intramuscular disminuyen de siete a ocho veces la incidencia de hepatitis A clínica. El Servicio de Salud Pública de los EUA recomienda que se administren 0.02 ml/kg a los contactos lo más pronto posible después de la exposición a un caso confirmado de hepatitis A.⁸³ El efecto protector no surte efecto cuando la administración se lleva a cabo más de dos semanas después del contacto. La dosis habitual para adultos es de 2.0 ml; para niños que pesen hasta 25 kg, de 0.5 ml, y para niños entre 25 y 50 kg, de 1.0 ml. Deben aplicarse concentrados de gama -globulina a todas aquellas personas que compartan habitación domiciliaria u hospitalaria con un portador de hepatitis A. También debe administrarse al personal y a los niños de guarderías donde se identifiquen casos de hepatitis A. Cuando se detecta hepatitis A en personas que manipulan

alimentos, deberá aplicarse la inmunoglobulina sérica a los compañeros de trabajo, y considerarse su aplicación a los clientes de los establecimientos que expenden alimentos, siempre y cuando éstos sean identificados y tratados dentro de las dos primeras semanas de la exposición. No hay necesidad de administrar la globulina a todos los contactos escolares o laborales, a menos que haya evidencia clara de diseminación; sin embargo, es probable que los compañeros de juegos y escolares más cercanos sí deban ser inmunizados. Los viajeros a países en desarrollo tienen riesgo de adquirir la hepatitis A, sobre todo aquellos que planean residir o realizar visitas prolongadas en zonas con malas condiciones sanitarias. Una sola dosis de 0.02 mg/kg de globulina inmune protegerá a estos individuos durante más de dos meses. La dosis de 0.06 ml/kg conferirá protección durante cinco meses.⁸³

Los concentrados de gama -globulina contienen niveles bajos de anti-HB_s (aproximadamente 1:100 por radioinmunoensayo), mientras que la inmunoglobulina anti-hepatitis B tiene niveles de anti-MB superiores a 1:100,000. Cuando una persona resulte expuesta a una fuente conocida de hepatitis B (sujetos con suero AgHB_s positivo) deberá administrarse inmunoglobulina anti-hepatitis B (0.06 ml/kg) y la vacuna de la hepatitis B antes de 24 horas.^{55,83} Cuando se desconocen los niveles de AgHB en el sujeto infectante, la primera dosis de la vacuna de la hepatitis B debe administrarse de inmediato y completar la serie recomendada. Si se demuestra más adelante que la fuente de contagio es positiva a AgHB deberá aplicarse la inmunoglobulina contra la hepatitis B (0.06 ml/kg) en los primeros siete días después de la exposición. Los recién nacidos de madres con AgHB positivo deben recibir 0.5 ml de la inmunoglobulina contra la hepatitis B por vía intramuscular y 0.5 ml de la vacuna de la hepatitis B por vía intramuscular, aplicada en puntos diferentes, en las primeras 12 horas después del nacimiento.

La profilaxis contra la hepatitis C es más complicada. Aparentemente, la administración de concentrados de gama globulina disminuye la incidencia de la hepatitis postransfusional,⁸⁴ pero se desconoce si tiene el mismo efecto en contactos domiciliarios o casuales. Parece razonable administrar 0.06 ml/kg de concentrado de gama globulina cuando haya posibilidades de infección (v.gr., después de la punción con agujas o de tener relaciones sexuales con una persona infectada).

El valor de la gama-globulina concentrada en la prevención de la hepatitis E es incierto.⁸⁵

Inmunización activa

Actualmente se cuenta con dos vacunas contra la hepatitis B obtenidas por técnicas de ADN recombinante (Recomhivax HB, Merck & Co y Engerix-B, SmithKline Beecham Biologicals). Estas vacunas han sustituido a la vacuna original derivada del plasma y ambas son muy eficaces para inducir la formación de anticuerpos contra la hepatitis B y prevenir dicha infección en lactantes, niños y personas adultas. Las instrucciones del envase de las dos vacunas ofrecen varias opciones de dosis y frecuencia de inyección. Desde la introducción de la vacuna contra la hepatitis B en 1982, ésta se ha administrado con seguridad a millones de personas en riesgo. La reacción adversa más frecuente es el dolor en el punto de inyección; las reacciones adversas graves son raras.

Las vacunas se administran en tres dosis intramusculares en el músculo deltoides en niños y adultos y en la cara anterolateral del muslo en recién nacidos y lactantes. Se han observado respuestas subóptimas cuando la vacuna se inyecta en la región glútea.⁸⁶ La segunda dosis se administra un mes después de la primera y la tercera seis meses después de la primera dosis. En adultos normales, cada dosis consiste en 10 a 20 mg de AgHB; en pacientes sometidos a hemodiálisis y en individuos inmunosuprimidos, la dosis es de 40 mg; y en niños menores de 10 años, de 2.5 a 10 mg. La vacuna debe administrarse a todos los grupos en riesgo de adquirir hepatitis B: personal hospitalario y todos los trabajadores de la salud que estén en contacto frecuente con productos sanguíneos, pacientes

y personal de instituciones que atienden a personas con retraso mental, enfermos en hemodiálisis, varones homosexuales activos, adictos a drogas parenterales, receptores de diferentes productos sanguíneos, contactos de portadores de hepatitis B, recién nacidos de madres con AgHB_s positivo, poblaciones especiales con alto riesgo (como inmigrantes de áreas altamente endémicas) y presos. La vacunación también debe considerarse en los viajeros que proyectan residir en zonas con incidencia elevada de infección endémica por el VHB.

Cerca del tres a cuatro por ciento de los individuos sanos desarrollan cantidades bajas de anticuerpos tras la aplicación de la vacuna. Al parecer estos individuos carecen de un gen de la respuesta inmune en el complejo principal de histocompatibilidad (CPH) relacionado con la capacidad de desarrollar la respuesta inmune y la formación de anticuerpos contra AgHB_s.⁸⁷ La vacunación repetida induce la formación de niveles protectores de anticuerpos en menos del 50 por ciento de estos individuos.⁸⁸ Las personas que no responden a la vacunación y que más tarde desarrollan hepatitis B no presentan una evolución clínica atípica. Los niveles de anticuerpos contra AgHB disminuyen en forma gradual en los pacientes vacunados con éxito, y después de cinco años desaparecen los niveles protectores en el 20 al 30 por ciento de estos individuos.⁸⁹ Estas personas responderán de inmediato a una dosis de refuerzo, pero no se ha determinado la necesidad de aplicarla sistemáticamente.⁹⁰ La hepatitis B puede presentarse en algunos individuos cuando los niveles de anticuerpos descienden a niveles bajos, pero la infección es invariablemente asintomática y suele detectarse sólo por la presencia de anticuerpos contra el antígeno del núcleo.

La vacuna no es útil en los portadores del virus de la hepatitis B y resulta innecesaria en los que ya son inmunes a la hepatitis B; sin embargo, en estos grupos no produce efectos adversos. Por lo tanto, la decisión de detectar los individuos propensos a desarrollar hepatitis B antes de la vacunación se basa principalmente en los costos relativos de los dos procedimientos. En términos generales, si la prevalencia esperada de individuos inmunes en una población en particular es elevada (v.gr., > 20 por ciento) y el costo del escrutinio es bajo (v.gr., < 30 dólares por persona), debe realizarse la detección. La selección del tipo de anticuerpos (anti-HB_s o anti-AgHB_c) para el escrutinio representa un problema. El anti-HB_c proporciona datos concluyentes de infección por el virus de la hepatitis B, pero no permite distinguir entre portadores y no portadores de hepatitis B. Por lo general, el anti-HB_s no está presente en los portadores de AgHB_s, pero su presencia no necesariamente indica que existe inmunidad contra la hepatitis B.

Varios estudios han identificado individuos con títulos bajos de anti-HB_s en el suero, pero que no poseen anti HB_c.^{91,92} Estos títulos bajos corresponden sobre todo a anticuerpos IgM, que pudieran no ser inmunoprotectores.^{92,93} Por lo tanto, cuando se utiliza el anti-HB_s como prueba de escrutinio, debe considerarse que sólo aquellos títulos de 10 o más unidades en una muestra de radioinmunoanálisis (RIA) o una prueba de inmunoanálisis enzimático positiva constituyen evidencia de inmunidad.

Por desgracia, la incidencia de hepatitis B parece estar aumentando en los Estados Unidos, a pesar de la disponibilidad de vacunas eficaces. El aumento en la incidencia de hepatitis B ha originado que el Comité de Sugerencias para la Inmunización de los CDC, la Academia Americana de Pediatría y la Academia Americana de Medicina Familiar recomienden la inmunización de todos los niños contra la hepatitis B.⁹⁴ Debido a que transcurrirán por lo menos 10 años hasta que esta práctica tenga un impacto en la incidencia de hepatitis B, es importante seguir identificando e inmunizando a los adultos con riesgo alto de infección.

Se han intentado varios enfoques diferentes para el desarrollo de la inmunización activa contra el VHA. El más útil a la fecha ha sido la preparación de una vacuna inactivada contra la hepatitis A después de la adaptación de la cepa

HM 175 del VHA a la MRC-5 (línea celular diploide humana). El VHA se extrae de las células, se purifica en diversos pasos y se inactiva con formaldehído. Esta vacuna inactivada contra la hepatitis A muy inmunogénica (Havrix, SmithKline Beecham Biologicals) ha estado disponible fuera de Estados Unidos desde enero de 1992 y es de gran eficacia. Otros enfoques para la vacunación, incluyendo una vacuna de virus vivos adenuados y otra recombinante, han tenido un desarrollo más lento por diversos problemas técnicos.

En Tailandia se llevó a cabo un estudio extenso sobre eficacia en el que se demostró protección contra la hepatitis A.⁹⁵ Se vacunó a un total de 40,119 niños de uno a 16 años de edad con Havrix (a dosis pediátrica de 360 U El [unidades ELISA], que es la mitad de la dosis del adulto) o una vacuna control contra la hepatitis B [Engerix B, a dosis pediátrica de 0.5ml o 10 mg). El estudio fue aleatorio, controlado y doble ciego, y las vacunas se administraron a los 0, 1 y 12 meses. Los sujetos recibieron la vacuna alternativa 18 meses después. Los efectos adversos fueron mínimos. La eficacia de la vacuna contra la hepatitis A fue de 94 por ciento antes de la tercera dosis (mes 12) y de 99 por ciento después de la misma. En un estudio previo, los investigadores evaluaron una vacuna contra la hepatitis A inactivada diferente, elaborada a partir de la cepa viral CR326FÖ.⁹⁶ Estudiaron a 1,037 niños en la parte norte del estado de Nueva York y también encontraron que esta vacuna fue segura y tuvo eficacia del 100 por ciento para prevenir la hepatitis A de 50 a 137 días después de la administración de una sola dosis.

Comparado con la protección tan corta que ofrece la globulina inmune, la vacuna inactivada contra la hepatitis A ofrece protección que dura de cinco a 10 años, y quizá mucho más.⁹⁷ Es claro que la vacuna será útil para prevenir la hepatitis A en personas con riesgo alto de enfermedad, como viajeros e inmigrantes a regiones de endemicidad alta. El riesgo de hepatitis A sintomática en viajeros que se quedan en sitios con comodidades de tipo occidental es de tres por 1,000 personas por mes.⁹⁸ Los campistas o personas que viajan a zonas con malas condiciones de higiene tienen un riesgo más alto (20 por 1,000 personas por mes). En viajeros no protegidos de los Estados Unidos, la incidencia de hepatitis A es 10 a 100 veces mayor que la de la fiebre tifoidea y 1,000 veces mayor que la del cólera. Otras personas con riesgo de adquirir hepatitis A son aquellas cuyas ocupaciones se asocian con exposición fecal, manejo de alimentos, cuidados) de niños en guarderías y personal militar. Los trabajadores con riesgo alto de exposición incluyen a los que trabajan con el drenaje, atienden terapias intensivas neonatales, cuidan niños y manejan muestras de laboratorio con VHA. Por último, los pacientes con hepatitis crónica B y otras enfermedades hepáticas crónicas pueden sufrir una enfermedad más severa con la hepatitis A y son candidatos para ser vacunados contra la misma.⁹⁹

Otros virus que causan hepatitis

Hay otros dos virus que ocasionalmente producen hepatitis aguda en los adultos, el virus de Epstein-Barr y el citomegalovirus. El virus de Epstein Barr es un herpesvirus que produce una hepatitis leve acompañada de náusea y vómito, la ictericia ocurre en solamente el 10 al 20 por ciento de los pacientes.¹⁰⁰ Las aminotransferasas séricas se elevan en forma moderada, entre 300 y 500 UI/L. En la mayoría de los casos la hepatitis forma parte del cuadro clínico típico de una mononucleosis infecciosa. Rara vez la insuficiencia hepática es grave y mortal, sobre todo en pacientes inmunosuprimidos.¹⁰¹ El virus parece transmitirse por medio del contacto oral-oral a través de la saliva infectada, pero también puede transmitirse por vía parenteral; el periodo de incubación es de alrededor de 28 días. Asimismo, se encontró que el virus de Epstein-Barr fue responsable de varios casos de hepatitis en una unidad de diálisis.¹⁰² La elevación en los niveles séricos de los anticuerpos antivirales fluorescentes específicos confirma el diagnóstico.

Los citomegalovirus también forman parte de la familia de los herpesvirus y se caracterizan por su ubicuidad. El 80

por ciento de los adultos tiene reactividad para ellos con fijación del complemento sérico. La forma más severa de infección por este virus es la destrucción del sistema nervioso central inmaduro de los neonatos. Los citomegalovirus también pueden producir una infección semejante a la mononucleosis pero sin adenopatía ni afección faringoamigdalina.¹⁰³ La infección hepática puede simular cualquiera de las formas más comunes de hepatitis viral, pero es generalmente leve y no evoluciona a la hepatopatía crónica. El diagnóstico requiere la demostración de viruria por medio de la inoculación de un cultivo apropiado de tejido con orina. Los niveles de hemaglutinación indirecta o de fijación del complemento también aumentan después de la infección aguda. Se han publicado casos de hepatitis viral atribuibles a herpes simple o varicela, habitualmente acompañados de las lesiones dérmicas típicas en paciente inmunosuprimidos.

Hepatitis producida por medicamentos

Hay cientos de fármacos que pueden causar una hepatitis indistinguible de la forma aguda viral. Estas reacciones idiosincráticas a medicamentos son infrecuentes, impredecibles y no dependen de la dosis. El cuadro clínico aparece generalmente dos a seis semanas después de comenzar a administrarlos, pero puede ocurrir de un día a seis meses después. La enfermedad puede desarrollarse a pesar de la suspensión del medicamento; la no interrupción de la administración del fármaco puede causar la muerte del paciente.

Una de las reacciones demostradas de toxicidad hepática por fármacos es la necrosis, que ocurre en uno de cada 9,000 a 10,000 sujetos a los que se les administra halotano.¹⁰⁴ Esta hepatitis es más frecuente en mujeres obesas y en personas que son sometidas por segunda vez a dicho anestésico, y a menudo produce la muerte. El cuadro clínico, caracterizado por fiebre, deterioro del estado general y elevación de las aminotransferasas, aparece de uno a 12 días después de la primera exposición. El inicio puede ser antes cuando ha habido exposiciones múltiples, el tiempo promedio es de tres días. También puede existir eosinorilia importante, elevación notable de las aminotransferasas y bilirrubinas, así como disminución de los niveles séricos de albúmina y del tiempo de protrombina. Otros fármacos de uso común que pueden causar hepatitis son: isoniácida, metildopa, difenilhidantoína y sulfonamidas. Dado que eventualmente cualquier medicamento puede dañar al hígado en circunstancias especiales, debe considerarse esta posibilidad siempre que se desarrolle una hepatitis poco tiempo después de haberse iniciado la administración de cualquier fármaco. El tratamiento de elección consiste en la suspensión del medicamento.

Las reacciones medicamentos idiosincráticas son diferentes de las hepatitis por sobredosis de un medicamento. Las reacciones de este último tipo son raras, debido a que, por lo general, el potencial claro de hepatotoxicidad evita que un fármaco sea utilizado. Sin embargo, el acetoaminofén constituye una excepción: la ingesta oral de más de 25 g, que suele ocurrir en intentos de suicidio, producirá necrosis hepatocelular intensa en la mayoría de las personas.¹⁰⁵ La lesión celular se debe a que el hígado produce un metabolito alquilante intermediario que normalmente es inactivado por medio de la conjugación con glutatión. Cuando la dosis del fármaco es alta, el glutatión hepático se agota y el metabolito se combina irreversiblemente con estructuras vitales de la célula, lo que ocasiona su destrucción. La administración de *N*-acetilcisteína por vía oral en una dosis inicial de 140 mg/kg, seguida por 70 mg/kg cada cuatro horas hasta un total de 18 dosis, parece reducir la hepatotoxicidad y la mortalidad en los casos de sobredosis por acetoaminofén.¹⁰⁶ El medicamento es más eficaz cuando se administra en las primeras ocho horas después de la sobredosis, pero parece tener cierto efecto hasta 24 horas después de la ingestión. Es indispensable el tratamiento de sostén enérgico durante una a dos semanas.

Bibliografía

1. Feinstone SM, Kapikian AZ, Purcell RH: Hepatitis A: detection by immune electron microscopy of a viruslike antigen associated with acute illness. *Science* 182:1026,1973
2. Kao HW , Ashcavai M, Redeker AG: The persistence of hepatitis A IgM antibody after acute clinical hepatitis A. *Hepatology* 4:933,1984
3. Robinson WS, Lutwick U: The virus of hepatitis, type B. *N Engl J Med* 295:1168,1976
4. Pontisso P, Petit M-A, Bankowski MJ, et al: Human liver plasma membranes contain receptors for the hepatitis B virus pre-S1 region and, via polymerized human serum albumin, for the pre-S2 region. *J Virol* 63:1981,1989
5. Gerety RJ, Hoofnagle JH, Nortnran DF, et al: Hepatitis B surface antigen (HB_sAg) subtypes and indices of c1inica1 disease. *Gastroenterology* 68:1253,1975
6. Choo Q-L, Kuo G, Weiner AJ, et al: Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* 244:359,1989
7. De Medina M, Schiff ER: Hepatitis C: diagnostic assays. *Semin Uver Dis* 15:33,1995
8. Bukh J, Miller RH, Purcell RH: Genetic heterogeneity of hepatitis C virus: quasispecies and genotypes. *Semin Uver Dis* 15:41, 1995
9. Hoofnagle JH: Type D (delta) hepatitis. *JAMA* 261:1321,1989
10. Lewin R: New class of animal virus found in virulent form of human hepatitis. *Science* 234:423, 1986
11. Krawczynski K: Hepatitis E. *Hepatology* 17:932,1993
12. Enterically transmitted non-A, non-B hepatitis-East Africa. *MMWR* 36:241,1987
13. Enterically transmitted non-A, non-B hepatitis-Mexico. *MMWR* 36:597,1987

14. Simmonds P, Zhang LQ, Watson HG, et al: Hepatitis C quantification and sequencing in blood products, haemophiliacs, and drug users. *Lancet* 336:1469,1990
15. Deka N, Shanna MD, Mukerjee R: Isolation of the novel agent from human stool samples that is associated with sporadic non-A, non-B hepatitis. *J Virol* 68:7810, 1994
16. Kim JP, Linnen J, Wages J, et al: Identification of a new hepatitis virus (HGV) and its implication in post transfusion hepatitis (abstr). *Hepatology* 22:218A,1995
17. Zuckernan AJ: The new GB hepatitis viruses. *Lancet* 345:1453,1995
18. Shapiro CN: Transmission of hepatitis viruses (editorial). *Ann Intern Med* 120:82,1994
19. Sjögren MH, Tanno H, Fay O, et al: Hepatitis A virus in stool during clinical relapse. *Ann Intern Med* 106:221,1987
20. Levy BS, Fontaine RE, Smith CA, et al: A large food-borne outbreak of hepatitis A: possible transmission via oropharyngeal secretions. *JAMA* 234:289,1975
21. Hadler SC, Webster HM, Erben JJ, et al: Hepatitis A in day-care centers: a community-wide assessment. *N Engl J Med* 302:1222, 1980
22. Ruddy SJ, Johnson RF, Mosley JW, et al: An epidemic of clam-associated hepatitis. *JAMA* 208:649,1969
23. Corey L, Holmes KK: Sexual transmission of hepatitis A in homosexual men: incidence and mechanism. *N Engl J Med* 302:435,1980
24. Hepatitis A among drug abusers. *MMWR* 37:297, 1988
25. Szmuness W, Dienstag JL, Purcell RH, et al: Distribution of antibody to hepatitis A antigen in urban adult populations. *N Engl J Med* 295:755,1976

26. Villarejos VM, Visoná KA, Gutiérrez AD, et al: Role of saliva, urine and feces in the transmission of type B hepatitis. *N Engl J Med* 291:1375, 1974
27. Karayiannis P, Novick DM, Lok ASF, et al: Hepatitis B virus DNA in saliva, urine, and seminal fluid of carriers of hepatitis B e antigen. *Br Med J* 290:1853,1985
28. Reiner NE, Judson FN, Bond WW , et al: Asymptomatic rectal mucosal lesions and hepatitis B surface antigen at sites of sexual contact in homosexual men with persistent hepatitis B virus infection: evidence for de facto parenteral transmission. *Ann Intern Med* 96:170,1982
29. Kuo G, Choo Q-L, Alter HJ, et al: An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human non-A, non-B hepatitis. *Science* 244:362,1989
30. Esteban JI, Esteban R, Viladomiu L, et al: Hepatitis C virus antibodies among risk groups in Spain. *Lancet* 2:294, 1989
31. Alter MJ, Margolis HS, Krawczynski K, et al: The natural history of community-acquired hepatitis C in the United states. *N Engl J Med* 327:1899,1992
32. Donahue JG, Munoz A, Ness PM, et al: The declining risk of post-transfusion hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 327:369, 1992
33. Alter MJ, Hadler SC, Judson FN, et al: Risk factors for acute non-A, non-B hepatitis in the United states and association with hepatitis C virus infection. *JAMA* 264:2231,1990
34. Mitsui T, Iwano K, Masuko K, et al: Hepatitis C virus infection in medical personnel after needlestick accident. *Hepatology* 16:1109,1992
35. Everhart JE, Di Bisceglie A, Murray LM, et al: Risk for non-A, non-B (type C) hepatitis through sexual or household contact with chronic carriers. *Ann Intern Med* 112:544,1990
36. Gordon SC, Patel AH, Kulesza GW, et al: Lack of evidence for the heterosexual transmission of hepatitis C. *AmJ Gastroenterol* 87:1849, 1992
37. Brettler DB, Mannucci PM, Gringeri A, et al: The low risk of hepatitis C virus transmission among sexual partners of hepatitis C-infected hemophilic males: an international, multicenter study. *Blood* 80:540,1992

38. Osmond DH, Padian NS, sheppard HW , et al: Risk factors for hepatitis C virus seropositivity in heterosexual couples. JAMA 269:361,1993
39. Weinstock HS, Bolan G, Reingold AL, et al: Hepatitis C virus infection among patients attending a clinic for sexually transmitted diseases.JAMA 269:392,1993
40. Fried MW , shindo M, Fong T -L, et al: Absence of hepatitis C Víral RNA from saliva and semen of patients with chronic hepatitis C. Gastroenterology 102:1306, 1992
41. Thaler MM, Park CK, Landers DV, et al: Vertical transmission of hepatitis C virus. Lancet 338:17, 1991
42. Wejst°al R, Widell A, Mansson A-S, et al: Mother-to-infant transmission , of hepatitis C virus. Ann Intern Med 117:887,1992
43. Reinus JF , Leikin EL, Alter HJ, et al: Failure to detect vertical transmission of hepatitis C virus. Ann Intern Med 117:881,1992
44. Farci P, Alter HJ, Govindarajan S, et al: Lack of protective immunity against reinfection with hepatitis C virus. Science 258:135, 1992
45. Pereira BJG, Milford EL, Kirkman RL, et al: Prevalence of hepatitis C virus RNA in organ donors positive for hepatitis C antibody and in the recipients of their organs. N Engl J Med 327:910, 1992
46. Roth D, Fernandez JA, Babischkin S, et al: Detection of hepatitis C virus infection among cadaver organ donors: evidence for low transmission of disease. Ann Intern Med 117:470,1992
47. Kingdon HS: Hepatitis after Konyne (letter). Ann Intern Med 73:656, 1970
48. Haugen RK: Hepatitis after the transfusion of frozen red cells and washed red cells. N Engl J Med 301:393, 1979
49. shattock AG, Irwin FM, Morgan BM, et al: Increased severity and morbidity of acute hepatitis in drug abusers with simultaneously acquired hepatitis B and hepatitis D virus infections. Br Med J 290:1377, 1985

50. Rosina F, Saracco G, Rizzetto M: Risk of post-transfusion infection with the hepatitis delta virus: a multicenter study. *N Engl J Med* 312:1488,1985
51. De Cock KM, Bradley DW, Sandford NL, et al: Epidemic non-A, non-B hepatitis in patients from Pakistan. *Ann Intern Med* 106:227 , 1987
52. Hepatitis E among U.S. travelers, 1989-1992. *MMWR*42:1, 1993
53. Koff RS, Galambos JT: Viral hepatitis. *Diseases of the Liver*, 6th ed. Schiff L, Schiff ER, Eds. JB Lippincott Co, Philadelphia, 1987, p 457
54. Boyer JL, Klatskin G: Pattern of necrosis in acute viral hepatitis: prognostic value of bridging (subacute hepatic necrosis). *N Engl J Med* 283:1063,1970
55. Krugman S, Overby LR, Mushahwar IK, et al: Viral hepatitis, type B: studies on natural history and prevention re-examined. *N Engl J Med* 300:101,1979
56. Chau KH, Hargie MP , Decker RH, et al: Serodiagnosis of recent hepatitis B infection by IgM class anti-HBc. *Hepatology* 3: 142, 1983
57. Alter HJ, Seeff LB, Kaplan PM, et al: Type B hepatitis: the infectivity of blood positive for e antigen and DNA polymerase after accidental needlestick exposure. *N Engl J Med* 295:909, 1976
58. Yoshida M, Okamoto H, Mishiro S: Detection of the GBV-C hepatitis virus genome in serum from patients with fulminant hepatitis of unknown aetiology. *Lancet* 346:1131, 1995
59. Chalmers TC, Eckhardt RD, Reynolds WE, et al: The treatment of acute infectious hepatitis: controlled studies of the effects of diet, rest, and physical reconditioning on the acute course of the disease and on the incidence of relapses and residual abnormalities. *J Clin Invest* 34:1163,1955
60. Rakela J, Redeker AG, Edwards VM, et al: Hepatitis A virus infection in fulminant hepatitis and chronic active hepatitis. *Gastroenterology* 74:879,1978
61. Liang TJ, Jeffers L, Reddy RK, et al: Fulminant or subfulminant non-A, non-B viral hepatitis: the role of hepatitis C and E viruses. *Gastroenterology* 104:556,1993

62. Féray C, Gigou M, Samuel D, et al: Hepatitis C virus RNA and hepatitis B virus DNA in serum and liver of patients with fulminant hepatitis. *Gastroenterology* 104:549,1993
63. Omata M, Ehata T, Yokosuka O, et al: Mutations in the precore region of hepatitis B virus DNA in patients with fulminant and severe hepatitis. *N Engl J Med* 324:1699,1991
64. Llang Tj, Hasegawa K, Rimon N, et al: A hepatitis B virus mutant associated with an epidemic of fulminant hepatitis. *N Engl J Med* 324:1705,1991
65. Wright TL: Etiology of fulminant hepatic failure: is another virus involved (editorial)? *Gastroenterology* 104:640,1993
66. Knodell RG, Conrad ME, Ishak KG: Development of chronic liver disease after acute non-A, non-B post-transfusion hepatitis: role of [gamma]-globulin prophylaxis in its prevention. *Gastroenterology* 72:902, 1977
67. Rakela J, Redeker AG: Chronic liver disease after acute non-A, non-B viral hepatitis. *Gastroenterology* 77:1200,1979
68. de Franchis R, Meucci G, Vecchi M, et al: The natural history of asymptomatic hepatitis B surface antigen carriers. *Ann Intern Med* 118:191,1993
69. Brillanti S, Folli M, Gaiani S, et al: Persistent hepatitis C viraemia without liver disease. *Lancet* 341 :464, 1993
70. Seeff LB, Buskell-Bales Z, Wright EC, et al: Long-term mortality after transfusion-associated non-A, non-B hepatitis. *N Engl J Med* 327:1906,1992
71. Czaja AJ: Chronic hepatitis C virus infection-a disease in waiting? (editorial.) *N Engl J Med* 327:1949,1992
72. Simonetti RG, Camma C, Fiorello F, et al: Hepatitis c virus infection as a risk factor for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: a case-control study. *Ann Intern Med* 116:97, 1992
73. Shafritz DA, Shouval D, Sherrnan HI, et al: Integration of hepatitis B virus DNA into the genome of liver cells in chronic liver disease and hepatocellular carcinoma: studies in percutaneous liver biopsies and post-mortem tissue specimens. *N Engl J Med* 305:1067,1981

74. Repsher LH, Freebern RK: Effects of early and vigorous exercise on recovery from infectious hepatitis. N Engl J Med 281: 1393, 1969
75. Gregory PB, Knauer CM, Kempson RL, et al: steroid therapy in severe viral hepatitis: a double-blind, randomized trial of methyl-prednisolone versus placebo. N Engl J Med 294:681, 1976
76. MacDougall BRD, Bailey RJ, Williams R: H₂-receptor antagonists and antacids in the prevention of acute gastrointestinal hemorrhage in fulminant hepatic failure. Lancet 1:617,1977
77. Failure of specific immunotherapy in fulminant type B hepatitis. Acute Hepatic Failure study Group. Ann Intern Med 86:272, 1977
78. Redeker AG, Yamahiro HS: Controlled trial of exchange-transfusion therapy in fulminant hepatitis. Lancet 1:3,1973
79. Redeker AG, Schweitzer IL, Yamahiro HS: Randomization of corticosteroid therapy in fulminant hepatitis (letter). N Engl J Med 294:728, 1976
80. A double-blinded, randomized trial of hydrocortisone in acute hepatic failure(abstr). Acute Hepatic Failure study Group. Gastroenterology 76:1297,1979
81. Ware AJ, Cuthbert JA, Shorey J, et al: A prospective trial of steroid therapy in severe viral hepatitis. Gastroenterology 80:219,1981
82. Wall W, Adams PC: Liver transplantation for fulminant hepatic failure: North American experience. LiverTransplant Surg 1:178,1995
83. Recommendation of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP): Recommendations for protection against viral hepatitis. MMWR34:313,1985
84. Knodell RG, Conrad ME, Ginsberg AL, et al: Efficacy of prophylactic gamma-globulin in preventing non-A, non-B posttransfusion hepatitis. Lancet 1:557,1976
85. Gust ID, Purcell RH: Report of a workshop: waterborne non-A, non-B hepatitis. J Infect Dis 156:630, 1987

86. Suboptimal response to hepatitis B vaccine given by injection into the buttock. *MMWR* 34:105,1985
87. Alper CA, Kruskall MS, Marcus-Bagley D, et al: Genetic prediction of nonresponse to hepatitis B vaccine. *N Engl J Med* 321:708, 1989
88. Weissman JY, Tsuchiyose MM, Tong MJ, et al: Lack of response to recombinant hepatitis B vaccine in nonresponders to the plasma vaccine. *JAMA* 260:1734,1988
89. Wainwright RB, McMahon BJ, Bulkow LR, et al: Duration of immunogenicity and efficacy of hepatitis B vaccine in a Yupik Eskimo population. *JAMA* 261:2362,1989
90. Horowitz MM, Ershler WB, McKinney WP , et al: Duration of immunity after hepatitis B vaccination: efficacy of low-dose booster vaccine. *Ann Intern Med* 108:185,1988
91. Perrillo RP, Parker ML, Campbell C, et al: Prevacination screening of medical and dental students: should low levels of antibody to hepatitis B surface antigen preclude vaccination? *JAMA* 250:2481, 1983
92. Kessler HA, Harris AA, Payne JA, et al: Antibodies to hepatitis B surface antigen as the sole hepatitis B marker in hospital personnel. *Ann Intern Med* 103:21, 1985
93. Werner BG, Dienstag JL, Kuter BL et al: Isolated antibody to hepatitis B surface antigen and response to hepatitis B vaccination. *Ann Intern Med* 103:201, 1985
94. Schaffner W, Gardner P, Gross P A: Hepatitis B immunization strategies: expanding the target (editorial). *Ann Intern Med* 118:308, 1993
95. Innis BL, Snitbhan R, Kunasol P, et al: Protection against hepatitis A by an inactivated vaccine. *JAMA* 271:1328,1994
96. Werzberger A, Mensch B, Kuter B, et al: A controlled trial of formalin-in-activated hepatitis A vaccine in healthy children. *N Engl J Med* 327:453,1992
97. Lemon SM: Inactivated hepatitis A vaccines (editorial). *JAMA* 271:1363,1994

98. Steffen R, Kane MA, Shapiro CN, et al: Epidemiology and prevention of hepatitis A in travelers. JAMA 272:885,1994
99. Keefe EB: Is hepatitis A more severe in patients with chronic hepatitis B and other chronic liver diseases ? Am J Gastroenterol 90:201, 1995
100. Shiff GM: Hepatitis caused by viruses other than hepatitis A, hepatitis B, and non-A, non-B hepatitis viruses. Diseases of the Liver, 7th ed. Shiff L, Shiff ER, eds. JB Uppincott Co, Philadelphia, 1993, p 578
101. Markin RS, Linder J, Zuerlein K, et al: Hepatitis in fatal infectious mononucleosis. Gastroenterology 93:1210,1987
102. Corey L, Stamm WE, Feorino PM, et al: HB_sAg-negative hepatitis in a hemodialysis unit: relation to Epstein-Barr virus. N Engl J Med 293:1273,1975
103. Weller 11j: The cytomegaloviruses: ubiquitous agents with protean clinical manifestations. N Engl J Med 285:203, 1971
104. Sherlock S: Progress report: halothane hepatitis. Gut 12:324,1971
105. Makin AJ, Wendon J, Williams R: A 7-year experience of severe acetaminophen-induced hepatotoxicity (1987-1997). Gastroenterology 190:1907,1995
106. Smilkstein MJ, Knapp GL, Kulig KW , et al: Efficacy of oral N-acetylcysteine in the treatment of acetaminophen overdose: analysis of the National Multicenter Study (1976 to 1985). N Engl J Med 319:1557,1988

Figuras

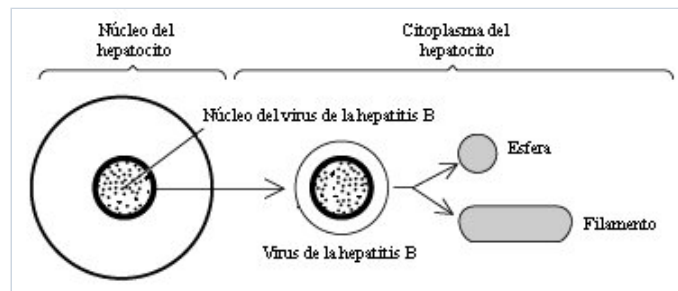


Figura 1 Virus de la hepatitis B El virus de la hepatitis B se encuentra en el citoplasma de las células hepáticas parenquimatosas de pacientes con hepatitis B y se piensa que constituye el virus infeccioso. El núcleo de esta partícula se encuentra en el núcleo de las células parenquimatosas (a), pero conforme pasa el citoplasma a través de la membrana nuclear, aparentemente adquiere un recubrimiento superficial (b). El núcleo contiene el antígeno central de la hepatitis B (AgHB c). Las esferas y filamentos, también identificables en el citoplasma (c), parecen corresponder a un exceso de material superficial de recubrimiento. Son la fuente principal del antígeno de superficie de la hepatitis B (AgHB s) en suero.

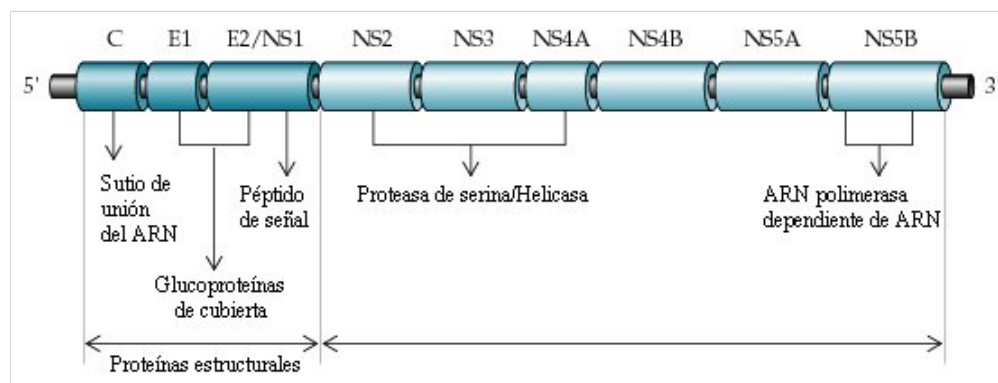


Figura 2 Virus de la hepatitis C El genoma del virus de la hepatitis C consiste en un marco único, largo y de lectura abierta. Las tres proteínas estructurales (la proteína sitio de unión al ARN y dos glucoproteínas de cubierta) se codifican en el extremo 5' y las proteínas no estructurales (proteasa, helicasa y ARN polimerasa dependiente de ARN) se codifican en el extremo 3'.

VIII HEPATITIS CRONICA

DR. EMMET B. KEEFE

La hepatitis crónica es un síndrome clínico y patológico amplio que incluye un grupo de enfermedades de etiología diversa caracterizadas por elevación por tiempo prolongado de las enzimas hepáticas e inflamación hepática en la biopsia.¹ La hepatitis crónica suele definirse como una enfermedad que dura 6 meses o más, aunque el diagnóstico en muchos casos se establece antes. Los grupos de enfermedades más importantes que causan hepatitis crónica son la hepatitis autoinmune (antes llamada hepatitis crónica activa autoinmune) y la hepatitis viral crónica, que es causada por infección con el virus de la hepatitis B (VHB), con o sin coinfección con el virus de la hepatitis D (VHD) o por infección con el virus de la hepatitis C (VHC) [*ver tabla 1*]. En forma alternativa, la hepatitis crónica puede ser criptogénica o causada por drogas, enfermedad de Wilson, deficiencia de alfa₁-antitripsina, cirrosis biliar primaria en fase temprana y colangitis esclerosante primaria. Durante los últimos años los grupos de trabajo han modificado en forma sustancial la terminología de la hepatitis crónica, para reflejar la etiología, más que una base patológica.²⁻⁴

Tabla 1 Resumen de los tipos, diagnóstico y tratamiento de la hepatitis crónica

<i>Tipo</i>	<i>Diagnóstico</i>	<i>Tratamiento</i>
Hepatitis crónica viral	Hepatitis crónica B	AgsHB (+), IgM anti-HBc (-)
	Replicación activa	AgeHB (+), ADN VHB (+)
	Replicación leve	AgeHB (+), ADN VHB (-)
	Hepatitis crónica C	Anti-VHC (+) (ELISA de segunda generación o RIBA), ARN VHC (+)
	Hepatitis crónica D	AgsHB (+), anti-VHD (+)
Hepatitis autoinmune	Tipo 1 (clásica)	AAN (+), AML (+)
	Tipo 2	Anti-LKM1* (+), AAN (-), AML (-)
	Tipo 2a	Anti-VHC (-), anti-GOR (+), anti LKM1 (+) (título alto)
	Tipo 2b	Anti-VHC (+), anti-GOR (+), anti LKM1 (+) (título bajo)
	Tipo 3	Anti-SLA (+), anti-LP (+), AAN (-), AML (±), AAM (±)
Hepatitis criptogénica	Autoinmune?	Hiperglobulinemia (+), HLA-B8 o HLA-A1,-B8 y-DR3, marcadores autoinmunes(-)
	Viral? ⁺	La biopsia muestra datos virales, las globulinas son normales, marcadores autoinmunes y asociaciones HLA (-), se excluyen otras causas de enfermedad hepática
	No clasificada	Claves clínicas, inmunoserológicas e histológicas (-) para hepatitis autoinmune o viral, se excluyen otras causas de enfermedad viral.

* El anti-LKM1 se denominaba anti-LKM antes de identificar el LKM2 (asociado con ácido tienílico) y el LKM3 (asociado con hepatitis D).

+ El papel de los agentes no A a E (hepatitis F o G) sigue siendo motivo de especulación.

(+)- presente, (-) ausente, (±) presente o ausente, AAM-anticuerpos antimitocondriales, AAN-anticuerpos antinucleares, anti-GOR- anticuerpo contra proteína GOR, anti-HBc-anticuerpo contra el antígeno central del virus de hepatitis B, anti-HBe- anticuerpo contra el AgeHB, anti-VHC- anticuerpo contra el VHC, anti-VHD- anticuerpo contra el VHD, anti-LKM- anticuerpo contra microsoma hepático/renal, anti-LKM1- anticuerpo contra microsoma hepático/renal de tipo 1, anti-LP- anticuerpo contra antígeno de hígado/páncreas, anti-SLA- anticuerpo contra antígeno hepático soluble, AML- anticuerpo anti músculo liso, ELISA- ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas, AgeHB-antígeno e de la hepatitis B, AgsHB-antígeno de superficie de la hepatitis B, VHB-virus de la hepatitis B, VHC- virus de la hepatitis C, anti-LKM2- anticuerpo contra microsoma hepático/renal de tipo 2, anti-LKM3- anticuerpo contra microsoma hepático/renal de tipo 3, RIBA- ensayo recombinante de inmunoblot

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas de la hepatitis crónica son diversas, variando desde enfermedad estable y asintomática caracterizada por elevación discreta de las aminotransferasas (el patrón habitual en las fases tempranas de la hepatitis viral crónica) hasta la enfermedad rápidamente progresiva con insuficiencia hepática fulminante. Los síntomas más comunes de la hepatitis crónica son fatiga, malestar y dolor abdominal leve. Los pacientes con formas leves de hepatitis crónica suelen estar asintomáticos o tener síntomas mínimos sin estigmas de hepatopatía al examen físico. En los casos más avanzados los síntomas y signos de la hepatitis crónica incluyen anorexia, ictericia, angiomatosas en araña, eritema palmar, ascitis, edema, hepatomegalia y encefalopatía.¹ El prurito es poco habitual, a menos que el paciente tenga cirrosis biliar primaria o colangitis esclerosante primaria. Un pequeño número de pacientes con hepatitis autoinmune tiene una evolución aguda fulminante y está grave en el momento de la presentación inicial. Las manifestaciones extrahepáticas de la hepatitis crónica son comunes e incluyen artralgias, artritis, glomerulonefritis, erupciones cutáneas, amenorrea, acné, hirsutismo y tiroiditis.

Pruebas de laboratorio de rutina

Los niveles séricos de alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST) suelen estar aumentados en los pacientes con hepatitis crónica, aunque un pequeño número de pacientes con hepatitis crónica histológica tiene enzimas normales en forma temporal. Incluso la elevación leve en los niveles de aminotransferasas (5 a 10 UI/L más alto que el límite superior normal) debe hacer pensar al médico en la posibilidad de hepatitis crónica. Las elevaciones de más de 400 UI/L son comunes en la hepatitis autoinmune no tratada y en la hepatitis crónica viral severa. Los aumentos sustanciales en el nivel de aminotransferasas indican exacerbación de la enfermedad. La concentración de bilirrubina en suero suele ser normal en la hepatitis viral crónica, pero aumenta a un valor mayor de 3 mg/dl en los pacientes con hepatitis autoinmune moderadamente severa. Una característica de la hepatitis autoinmune, pero no de la hepatitis crónica viral, es la elevación en el nivel de gamaglobulina (>1.6 g/dl), que puede estar muy aumentada (3 a 7 g/dl). En las formas más severas de hepatitis crónica la función de síntesis hepática está alterada, lo que se demuestra por hipoalbuminemia y prolongación del tiempo de protrombina.

Los estudios de imagen del abdomen muestran grados variables de hepatomegalia con o sin esplenomegalia, irregularidad de la densidad o contorno del hígado y evidencia de hipertensión portal con ascitis, un mayor número de vasos portales colaterales o ambos.

Patología

La etiología específica de la hepatitis crónica suele determinarse por la evaluación clínica combinada con pruebas inmunológicas y serológicas, pero la biopsia hepática ayuda a confirmar ciertos diagnósticos (v.gr., enfermedad de Wilson o deficiencia de alfa₁-antitripsina) y a establecer el grado y estadificación histológicos. Se ha propuesto que la terminología etiológica debe complementarse con la descripción histológica del grado de actividad inflamatoria y el estadio de fibrosis o cirrosis. Por lo tanto, el diagnóstico de hepatitis crónica en un paciente determinado podría ser hepatitis autoinmune (etiología) con actividad severa (grado) y cirrosis (estadio).

El grado y estadio de la hepatitis crónica puede evaluarse con diversos sistemas de calificación, como el índice de actividad histológica semicuantitativa, también conocido como índice de Knodell.^{2,5} En el sistema de calificación de Knodell el grado de inflamación y estadio de fibrosis se consideran juntos, los grados de inflamación varían de 0 a 18 y los de fibrosis o cirrosis de 0 a 4 [*ver tabla 2*]. Se han desarrollado también otros sistemas de calificación para la hepatitis crónica.^{6,7} Algunos investigadores han sugerido que los sistemas de calificación para la hepatitis crónica deben contar con dos calificaciones separadas, una para el grado de inflamación y la otra para el grado de fibrosis.

Tabla 2 Índice de actividad histológica (IAH), o sistema de clasificación de Knodell, para la hepatitis crónica

<i>Componentes del IAH</i>	<i>Rango de calificación</i>	
1. Necrosis periportal con o sin puentes de necrosis	0-10	
2. Degeneración lobular y necrosis focal	0-4	
3. Inflamación portal	0-4	
4. Fibrosis	0-4	
<i>Grado (componentes 1-3)</i>	<i>Nomenclatura antigua</i>	<i>Calificación</i>
Hepatitis crónica mínima	Hepatitis inespecífica, HCP, HLC	1-3
Hepatitis crónica leve	HCA o HCP, HCA leve	4-8
Hepatitis crónica moderada	HCA moderada	9-12
Hepatitis crónica severa	HCA severa con puentes de necrosis	13-18
<i>Estadio (componente 4)</i>	<i>Equivalente de Knodell</i>	<i>Calificación</i>
No fibrosis	No fibrosis	0
Fibrosis leve	Fibrosis portal	1
Fibrosis moderada	-	2
Fibrosis severa	Puentes de fibrosis	3
Cirrosis	Cirrosis	4

HCA-hepatitis crónica activa (o agresiva), HCL-hepatitis crónica lobular, HCP-hepatitis crónica persistente

Adaptada de referencia 2.

Los diferentes sistemas de calificación numérica son de gran importancia en la investigación, en especial en los estudios de tratamiento, y en la actualidad son usados por los patólogos en la interpretación de rutina de las muestras de biopsia de hígado de los pacientes con hepatitis crónica. Sin embargo, el uso de estos sistemas también tiene desventajas, como la falta de uno de aceptación universal, el reporte más complejo de la interpretación histológica y la estandarización incierta cuando se usa en forma amplia por patólogos generales. Al final, es más importante que la evaluación final de una biopsia de hígado de un paciente con hepatitis crónica describa la terminología que caracteriza la etiología, grado y estadio de la enfermedad.

Hepatitis autoinmune

El amplio espectro de manifestaciones clínicas e inmunoserológicas de la hepatitis autoinmune ha hecho que los investigadores caractericen varios tipos de enfermedad⁸ [ver tablas 1 y 3]. Se han descrito tres tipos, pero solo el 1 y el 2 tienen características suficientemente distintivas para justificar su reconocimiento formal.⁹ Aún no se demuestra

que los pacientes con hepatitis autoinmune tipo 3 constituyan una subpoblación distinta.

Tabla 3 Tipos de hepatitis autoinmune					
Tipo	AAN	AML	Anti-LKM1	Anti-SLA	Anti-VHC
Tipo 1	+	+	-	-	-
Tipo 2	-	-	+	-	±
Tipo 3*	-	±	-	+	-
* No está reconocido formalmente y menos bien caracterizado.					

HEPATITIS AUTOINMUNE TIPO 1

La hepatitis autoinmune tipo 1 o clásica es la forma más común en los Estados Unidos.¹⁰ Se caracteriza por hipergamaglobulinemia, presencia de anticuerpos antinucleares (AAN), anticuerpos antimúsculo liso (AML) o ambos, y una edad de inicio bimodal: en la adolescencia y a la mitad de la edad adulta. Los niveles de aminotransferasas son 3 a 10 veces más altos de lo normal y el nivel de gamaglobulina aumenta a más del doble. La presentación puede ser aguda o subaguda, pero suele ser más bien crónica. Pueden existir otras enfermedades autoinmunes concomitantes. Estudios recientes han demostrado asociaciones entre la hepatitis autoinmune de tipo 1 y la presencia de HLA-A1, B8 y -DR3, además de delección del gen C4A.^{11,12} La biopsia hepática es una herramienta pronóstica útil porque los pacientes con hepatitis portal o periportal leve tienen un curso benigno, mientras que los que tienen necrosis en puentes o multilobular o cirrosis tienen mayor riesgo de enfermedad hepática progresiva. Los pacientes con enfermedad severa que son tratados con esteroides tienen una tasa de supervivencia a 10 años del 60 a 70 por ciento, mientras que los no tratados tienen una tasa de supervivencia menor del 30 por ciento.¹³

HEPATITIS AUTOINMUNE TIPO 2

La hepatitis autoinmune tipo 2 [ver tablas 1 y 3] se caracteriza por la ausencia de AAN y AML, y por la presencia de anticuerpos contra el microsoma hepático/renal de tipo 1 (anti-LKM1).^{8-10,14} El antígeno blanco en la hepatitis autoinmune de tipo 2 es la molécula P-450 IID6.¹⁵ La reactividad anti-LKM1 y antimitocondrial (AAM) puede ser difícil de distinguir en la inmunofluorescencia, en especial en casos de reactividad intensa, y los pacientes con anti-LKM1 puede tener falsos positivos para AAM, lo que sugiere el diagnóstico incorrecto de cirrosis biliar primaria. La hepatitis autoinmune de tipo 2 parece ser mucho menos común que la tipo 1 y se ha observado principalmente en Europa.¹⁶ Al parecer predomina en niños y con frecuencia se asocia con otras enfermedades autoinmunes. El inicio suele ser agudo y puede asociarse con insuficiencia hepática, existiendo predisposición para que la enfermedad progrese con rapidez a cirrosis. Como la enfermedad de tipo 1, la de tipo 2 típicamente responde a agentes inmunosupresores.

HEPATITIS AUTOINMUNE Y HEPATITIS C CRONICA

En ocasiones los médicos tienen dificultad para distinguir entre la hepatitis autoinmune de tipo 1 o 2 y la hepatitis crónica C. La distinción es importante porque la hepatitis autoinmune responde a medicamentos inmunosupresores

pero puede ser exacerbada por el tratamiento con interferón. La prueba inmunosorbente ligada a enzimas (ELISA) para detectar anticuerpos contra el VHC (anti-VHC) es reactiva en alrededor del 50 por ciento de los pacientes con hepatitis autoinmune de tipo 1 no tratada, pero puede excluirse la infección por VHC en casi todos estos pacientes al encontrar un resultado negativo para anti-VHC en el ensayo de inmunoblot recombinante de segunda generación (RIBA) y ausencia de ARN del VHC en suero. La prueba anti-VHC falsa positiva se asocia con la hipergamaglobulinemia de la enfermedad autoinmune. La distinción entre hepatitis crónica C y hepatitis autoinmune de tipo 1 puede complicarse aún más porque algunos pacientes con infección por VHC tienen AAN. Sin embargo, el título de AAN en pacientes con hepatitis crónica C típicamente es menor (i.e., < 1:160) y no existe hipergamaglobulinemia significativa. Aunque se ha especulado que la infección por VHC puede inducir el desarrollo de marcadores autoinmunes de enfermedad, esta hipótesis no ha sido demostrada.

Un problema serio es la observación reciente de anticuerpos anti- LKM1 en algunos pacientes con infección crónica por VHC, lo que causa confusión diagnóstica entre la hepatitis autoinmune de tipo 2 y la hepatitis C crónica.^{17,18} En todo el mundo la prevalencia de marcadores de infección por VHC en pacientes con anti-LKM1 detectables varía mucho, de cero a más del 80 por ciento. Por el contrario, la prevalencia de anti-LKM1 en pacientes con hepatitis C crónica varía de cero a 5 por ciento. El suero anti-LKM1 positivo y anti-VHC positivo reacciona con significativamente menos frecuencia con P-450 IID6, el blanco de anti-LKM1, que el suero anti-LKM1 positivo y anti-VHC negativo. En especial, el suero de pacientes con hepatitis autoinmune de tipo 2 reacciona con un epítipo lineal contenido dentro de P-450 IID6, mientras que el suero de pacientes con marcadores de VHC y no anti-LKM1 no. Aún más, el anti-GOR, un anticuerpo a la proteína GOR que se encuentra en pacientes con infección por VHC está presente en forma frecuente en los pacientes anti-LKM1 positivos que son también positivos para anti-VHC, pero ausente en los que son negativos para anti-VHC.¹⁸ Por lo tanto, en algunos pacientes el VHC parece inducir autoinmunidad contra GOR y LKM1.

Estos datos apoyan la división de la hepatitis autoinmune de tipo 2 en dos subtipos [ver tablas 1 y 4].

Tabla 4 Diferencias entre los subtipos de la hepatitis autoinmune de tipo 2		
Parámetro	Tipo 2a	Tipo 2b
Edad	Más joven	Mayor
Sexo	Mujer > hombre	Hombre > mujer
Anti-LKM1	Título alto	Título bajo
Anti-VHC	-	+
Anti-GOR	-	+
Enfermedad	Activa	Menos activa
Tratamiento inmunosupresor	Eficaz	Menos eficaz

HEPATITIS AUTOINMUNE TIPO 3

La hepatitis autoinmune tipo 3 es la de detección más reciente y menos establecida.⁸⁻¹⁰ Se caracteriza por la presencia de anticuerpos contra un antígeno hepático soluble (anti-SLA), un antígeno hepático/pancreático recién

caracterizado (anti-LP), o contra ambos. Alrededor de la tercera parte de los pacientes tienen también AML, AAM o ambos positivos. La presencia de anti-SLA o anti-LP identifica a este pequeño grupo de pacientes con hepatitis autoinmune y sirve para distinguirlos de pacientes que tienen hepatitis crónica de causa viral no determinada (hepatitis no A a E) o una variedad criptogénica no clasificada. Es adecuado el tratamiento con prednisona sola o prednisona y azatioprina.

SINDROMES DE SOBREPOSICION

Se han reconocido síndromes de sobreposición de hepatitis autoinmune con cirrosis biliar primaria o colangitis esclerosante primaria, pero no son frecuentes.⁹ Se ha propuesto el término colangitis autoinmune para caracterizar a pacientes con colestasis bioquímica o histológica que recuerda cirrosis biliar primaria, con AAM negativo y nivel normal de IgM, títulos altos de AAN y aumento en el nivel de IgG.¹⁹ Los resultados de la colangiografía son normales. Estos pacientes pueden responder mejor a los esteroides que al ursodiol. La historia natural de la colangitis autoinmune y su posible evolución a cirrosis biliar primaria requieren de mayor estudio.

TRATAMIENTO

La mayoría de los pacientes que tienen las características clínicas, bioquímicas e histológicas de la hepatitis autoinmune de tipo 1 deben ser tratados con esteroides.^{20,21} Los pacientes con hepatitis autoinmune tipo 2a o tipo 3 se tratan de manera semejante. El esquema habitual consiste en prednisona (15 a 20 mg/día). Aunque el 10 a 20 por ciento de los pacientes no mejora con este esquema, algunos sí lo hacen con una dosis de esteroides más alta (alrededor de 60 mg/día). Puede administrarse una combinación de prednisona en dosis bajas (5 a 10 mg/día) y azatioprina (50 a 100 mg/día) a los pacientes que tienen efectos adversos intolerables por la prednisona. La azatioprina sola no induce remisión, pero puede prevenir recaídas.²²

Ocurre remisión clínica, bioquímica e histológica en el 60 a 80 por ciento de los pacientes tratados. En general, los síntomas se reducen a los 3 meses, las pruebas de función hepática mejoran en 3 a 6 meses y ocurre resolución histológica en 2 años. La presencia de marcadores autoinmunes, como AAN, no influye en forma apreciable en la respuesta inicial a los esteroides en los pacientes con hepatitis autoinmune.

Es difícil determinar cuando debe suspenderse el tratamiento. Un enfoque consiste en suspender cuando los síntomas clínicos ceden, los niveles de aminotransferasas séricas se han estabilizado a menos que el doble de lo normal y no existe ya necrosis activa de las células hepáticas en la biopsia del hígado.²⁰ Una vez que se toma la decisión de suspender el tratamiento los medicamentos deben disminuirse en forma progresiva en 6 a 12 meses. A pesar de cualquier precaución, ocurrirán recaídas en 3 a 6 meses en el 40 a 50 por ciento de los pacientes.²³ Las recaídas son menos probables si la biopsia muestra que la actividad inflamatoria se ha resuelto por completo y la apariencia histológica del hígado es normal. Puede alcanzarse remisión sostenida (> 5 años) en el 20 por ciento de los pacientes que son tratados con inmunosupresores.²⁴ Un subtipo de pacientes con hepatitis autoinmune tiene síntomas severos al inicio y marcadores significativos de un proceso autoinmune (i.e., títulos de autoanticuerpos altos en sangre, elevación marcada de gamaglobulina y muchas células plasmáticas portales en la biopsia de hígado), estos pacientes sufren recaídas uniformes al suspender el tratamiento con esteroides. La suspensión del manejo en este grupo de pacientes debe realizarse con gran precaución o debe mantenerse tratamiento por tiempo prolongado.

El tratamiento esteroideo no está exento de riesgos. Se desarrollan obesidad, facies cushinoide, acné o estrías a los 2 años de tratamiento en por lo menos el 80 por ciento de los pacientes. Cuando el tratamiento se continúa por más de

18 meses se desarrollan una o más complicaciones severas (v.gr., diabetes, hipertensión, cataratas, psicosis, infecciones u osteoporosis con colapso vertebral) en más del 50 por ciento de los pacientes. El riesgo de complicaciones aumenta con la duración del tratamiento. Además, la azatioprina puede provocar depresión severa de la médula ósea o pancreatitis.

No todos los pacientes con supuesta hepatitis autoinmune deben tratarse con fármacos inmunosupresores.^{9,10} Debe considerarse el tratamiento de los ancianos con mucho cuidado por los efectos adversos. Los pacientes con cirrosis avanzada y alteraciones relativamente modestas en las aminotransferasas séricas (< 100 UI/L) tampoco son buenos candidatos para tratamiento; en estos pacientes no se resolverá la fibrosis severa ni se pueden prevenir las secuelas de la hipertensión portal, y el componente de hepatitis (contra el que es eficaz el efecto antiinflamatorio de los esteroides) no es marcado. Por último, es dudoso el beneficio del tratamiento en los pacientes asintomáticos. Estos pacientes suelen funcionar en forma normal, su enfermedad progresa muy lento y el riesgo por el tratamiento a largo plazo es significativo.

Hepatitis crónica B

EPIDEMIOLOGÍA

La hepatitis crónica B es un gran problema de salud: el 5 por ciento de la población mundial, o 300 millones de personas, son portadores crónicos.^{25,26} En los Estados Unidos se reportan 300,000 nuevos casos de enfermedad aguda al Centro para el Control y Prevención de las Enfermedades (CDC) cada año, y el 5 por ciento de estos pacientes, que son 15,000 personas, se vuelven nuevos portadores crónicos. La prevalencia de portadores del antígeno de superficie de la hepatitis B (AgsHB) en los Estados Unidos es de 0.2 a 0.5 por ciento en la población general. Sin embargo, se han identificado tasas de portador 5 a 10 veces más altas entre ciertos grupos, incluyendo asiático-americanos, personas que han recibido múltiples transfusiones sanguíneas o hemodiálisis, adictos a drogas intravenosas, varones homosexuales y pacientes con SIDA. Además, se han reconocido tasas de portador de 5 a 20 por ciento en ciertas poblaciones de algunos estados, como Alaska y Hawai.

HISTORIA NATURAL

La hepatitis crónica B puede diagnosticarse con confianza con pruebas serológicas [ver tabla 1]. En pacientes con infección crónica por VHB el AgsHB permanece detectable por más de 6 meses. Después de este tiempo desaparece en forma espontánea en el 1 a 2 por ciento de los pacientes cada año. Las personas que continúan con pruebas positivas, que están asintomáticas y que tienen niveles normales de aminotransferasas se denominan portadores del AgsHB. Otros pacientes con infección crónica y AgsHB positivo pueden tener evidencia clínica o de laboratorio de enfermedad hepática crónica (i.e., niveles aumentados de aminotransferasa) y en ellos se hace diagnóstico de hepatitis B crónica. La infección crónica por VHB puede dividirse en dos fases: (1) una fase de replicación activa, muy infecciosa y que se caracteriza por niveles altos de viriones circulantes, presencia de ADN de VHB, ADN polimerasa, antígeno e de la hepatitis B (AgeHB), y ADN episomal libre en los hepatocitos, y (2) una fase replicativa lenta mínimamente infecciosa caracterizada por escasos viriones circulantes, niveles no detectables de ADN de VHB, polimerasa de ADN y AgeHB, la presencia de anticuerpo circulante contra el AgeHB (anti-HBe) y la presencia de ADN de VHB integrado en los hepatocitos.

La edad en el momento de la infección inicial por VHB es el principal factor determinante de la cronicidad. Aunque hasta el 90 por ciento de los neonatos infectados se vuelven portadores, la tasa de portadores disminuye al aumentar

la edad en el momento de la infección, de modo que solo 3 a 5 por ciento de los adultos recién infectados no eliminan el AgsHB. Otro factor de riesgo importante para la cronicidad es la presencia de inmunosupresión intrínseca o iatrogénica. El género también es un determinante bien establecido pero poco conocido de cronicidad, las mujeres tienen más probabilidad que los varones de eliminar el AgsHB. Como resultado, predominan los varones en todas las poblaciones de portadores de AgsHB.

En algunos pacientes con infección crónica por VHB que han perdido los marcadores previos de replicación del VHB (v.gr., ADN del VHB y AgeHB) se han observado exacerbaciones bioquímicas, clínicas e histológicas que simulan hepatitis aguda. Estas exacerbaciones, denominadas reactivación, aparecen en forma espontánea pero también se han reportado en pacientes oncológicos después de suprimir la quimioterapia. La reactivación parece ser consecuencia de aumento en la replicación del VHB porque reaparecen en el suero ADN de VHB, polimerasa de ADN y AgeHB en forma concomitante a la elevación en el nivel de ALT.

La infección persistente por VHB es un factor de riesgo importante para el desarrollo de carcinoma hepatocelular, el carcinoma no dermatológico más prevalente en el mundo. En Taiwan el riesgo relativo de carcinoma hepatocelular es alrededor de 200 veces más alto en portadores de VHB que en no portadores.²⁷ Además, se han identificado áreas de muy alto riesgo en el sub-Sahara de Africa y Asia, en donde se ha detectado una estrecha correlación entre las tasas de carcinoma hepatocelular y de portador de VHB. Las evidencias preliminares sugieren que el uso de pruebas de escrutinio, incluyendo ultrasonido y alfa-fetoproteína sérica, pueden ser útiles para el diagnóstico temprano de carcinoma hepatocelular, que puede tratarse.

TRATAMIENTO

El objetivo final del tratamiento de la hepatitis crónica B es erradicar la infección por VHB y evitar el desarrollo de cirrosis o carcinoma hepatocelular.^{25,26} Aunque los tratamientos disponibles en la actualidad no han demostrado lograr estos objetivos, pueden suprimir la replicación del VHB y causar mejoría en las características clínicas, bioquímicas e histológicas de la hepatitis B crónica.

Un gran número de estudios ha demostrado la eficacia del interferón alfa-2b en el tratamiento de la hepatitis B ADN del VHB positiva y AgeHB positiva.^{25,26} La dosis es de 30 a 35 millones de U/semana (subcutánea o intramuscular durante 4 meses) administradas 5 millones U/día o 10 millones U tres veces por semana.^{28,29} El tratamiento causa eliminación de la replicación del VHB (pérdida del AgeHB y del ADN del VHB) en el 40 por ciento de los pacientes y desaparición del AgsHB en alrededor del 10 por ciento.^{25,26,28} Los predictores de respuesta al interferón incluyen un nivel de VHB menor de 100 pg/ml, concentración de ALT mayor de 200 UI/L, menor duración de la infección, orientación heterosexual y género femenino.^{25,26,28} Los estudios muestran que después de varios años hasta el 60 por ciento de los pacientes que responden al interferón pueden perder el AgsHB y que muchas de estas personas desarrollan anticuerpos contra el AgsHB (anti-HBs).³⁰ Por fortuna, las recaídas con reaparición del AgeHB son muy raras. En un meta-análisis reciente de estudios de interferón, ocurrió pérdida de los marcadores virales de replicación y normalización del nivel de ALT con 20 por ciento mayor frecuencia en los pacientes tratados que en los sujetos controles.³¹ Aún más, el interferón ha demostrado prolongar la vida y disminuir los costos de tratamiento en los pacientes con hepatitis crónica B que tienen AgeHB detectable.³²

Debido a que los estudios han encontrado que la reducción de esteroides con frecuencia se asocia con recidiva de la enfermedad hepática y eliminación espontánea del AgeHB, se iniciaron estudios para evaluar la utilidad de esquemas cortos de esteroides para aumentar la eficacia del interferón en pacientes con infección crónica por VHB.

Sin embargo, cuatro de los cinco estudios no mostraron diferencia entre el uso de esteroides seguido de interferón y el uso de interferón solo en el tratamiento de la hepatitis crónica B.^{25,26} Por lo tanto, no suele usarse la combinación de prednisona e interferón, aunque puede aumentar la pérdida de AgeHB en los pacientes que tienen nivel bajo de ALT (< 100 UI/L).^{31,32}

El interferón causa con frecuencia efectos adversos, pero casi siempre manejables. Entre ellos se incluyen síntomas semejantes a la influenza (fiebre, mialgia, artralgia y cefalea), toxicidad hematológica (granulocitopenia, leucopenia y trombocitopenia), síntomas sistémicos (fatiga y pérdida de cabello), signos neurológicos (menor concentración, depresión, irritabilidad) y alteraciones del sistema inmunológico (desarrollo de autoanticuerpos, enfermedad tiroidea u otras enfermedades autoinmunes). Los pacientes con historia de hipersensibilidad al interferón, cirrosis descompensada, inmunosupresión asociada a trasplante de órganos, enfermedad autoinmune activa o enfermedad psiquiátrica significativa, incluyendo depresión, no deben recibir el tratamiento.

Debe mencionarse que el interferón es considerablemente menos eficaz en adultos chinos con hepatitis crónica B que en pacientes blancos, ocurriendo pérdida sostenida del AgeHB en solo el 15 por ciento de los pacientes.³³ Sin embargo, los pacientes chinos con nivel aumentado de ALT tienen una tasa de respuesta semejante a la de los caucásicos, mientras que los pacientes chinos con nivel normal de ALT (y quizá tolerancia inmunológica al VHB) responden mal.^{25,26,34}

La mayoría de los pacientes que tienen anti-HBe tienen enfermedad hepática inactiva y no se benefician con el interferón. Sin embargo, una excepción la constituye un subgrupo de pacientes anti-HBe positivos que tienen una mutación precentral, reconocidos por la ausencia de AgeHB con presencia de ADN de VHB en concentraciones altas. Estos pacientes tienen buena respuesta al interferón, aunque la tasa de recaída es alta.^{35,36}

Por último, los pacientes con cirrosis poco descompensada pueden ser tratados con dosis bajas y graduadas de interferón. Un tercio de estos pacientes responderá y tendrá pérdida sustancial del ADN del VHB y del AgeHB que se asocia con resolución de los síntomas de cirrosis.³⁷ Sin embargo, estos pacientes deben vigilarse con cuidado porque son comunes las infecciones bacterianas y la exacerbación de la hepatitis.

Otros agentes que se han probado en el tratamiento de la hepatitis crónica B son el interferón beta, la timosina (que aumenta la respuesta inmunológica) y diversos análogos de nucleósidos, de los que la lamivudina (2',3'-dideoxi-3'-tiacitidina, también conocida como 3TC) es la más promisorio.^{25,26} En estudios preliminares el tratamiento a corto plazo con lamivudina suprime en forma dramática la replicación del VHB en pocas semanas.³⁸ En la actualidad se realizan grandes estudios multicéntricos para evaluar la seguridad y eficacia del tratamiento a largo plazo.

Puede realizarse trasplante de hígado para la insuficiencia hepática asociada con hepatitis crónica B, pero el VHB infecta el aloinjerto en el 80 a 100 por ciento de los casos (si no se administra profilaxis antiviral) y la supervivencia a largo plazo es de solo 45 a 50 por ciento (comparado con 80 a 85 por ciento en pacientes trasplantados con otros tipos de cirrosis).³⁹ La reinfección por el VHB suele ser acelerada y progresar a cirrosis; algunos pacientes trasplantados tienen una variedad poco usual de reinfección por VHB llamada colestasis fibrosa o hepatitis citolítica, que progresa con rapidez a falla hepática.^{40,41} Como resultado, la mayoría de los centros de trasplante implementan en la actualidad estrategias antivirales profilácticas para disminuir la reinfección. Dos de estas estrategias son (1) la administración transoperatoria, posoperatoria inmediata y a largo plazo de inmunoglobulina contra hepatitis B en dosis altas (IGHB) (para mantener el nivel de anti-HBs > 100 a 200 mUI/ml a largo plazo) y (2) la administración de lamivudina, sea sola o con IGHB.^{42,43} También es útil emplear dosis menores de las habituales de

inmunosupresores.⁴⁴ Los estudios preliminares de los estudios que usaron estas estrategias de profilaxis contra la reinfección por VHB sugieren que la tasa de reinfección puede disminuirse a 10 a 20 por ciento y que mejoran las tasas de supervivencia a 1 y 3 años.

Hepatitis crónica D

La hepatitis D (hepatitis delta) parece responder por lo menos en forma temporal a dosis altas de interferón alfa (9 millones de unidades tres veces por semana por 48 semanas).⁴⁵ En un estudio los niveles de aminotransferasas regresaron a lo normal en el 71 por ciento de los pacientes, y en el 50 por ciento de los mismos eran aún normales un promedio de 39 meses después.⁴⁵ Sin embargo, la depuración de ARN de VHD del suero que ocurrió inmediatamente después del tratamiento no fue sostenida. Durante el seguimiento a largo plazo se encontró ARN del VHD en el suero de todos los pacientes tratados.

Hepatitis crónica C

EPIDEMIOLOGIA

Alrededor de 30,000 casos nuevos de infección aguda por VHC se reportan cada año a los CDC en los Estados Unidos. De estos pacientes, por lo menos el 85 por ciento desarrolla infección crónica por VHC.^{46,47} La prevalencia de portadores de VHC en los Estados Unidos es de alrededor del 1.8 por ciento en la población general. La alta tasa de cronicidad de la infección por VHC hace que la hepatitis crónica C sea una enfermedad mucho más prevalente que la hepatitis crónica B (0.2 a 0.5 por ciento de la población general).

HISTORIA NATURAL

El diagnóstico de hepatitis crónica C típicamente se hace por el hallazgo de niveles de aminotransferasas elevados en forma persistente o intermitente en asociación con un anti-VHC reactivo o por ELISA de segunda generación.⁴⁸⁻⁵⁰ Las muestras de un pequeño porcentaje de pacientes con infección crónica por VHC no reaccionan al ELISA pero sí al anti-VHC por RIBA de segunda generación o muestran ARN del VHC detectable en suero. Las biopsias de hígado demuestran todo el espectro de actividad de la enfermedad, desde inflamación leve de los trayectos portales hasta cirrosis. Algunos datos histológicos, como daño a los conductos biliares, folículos o agregados linfoides y grandes gotas de grasa son sugestivos de hepatitis crónica C.

La historia natural de la hepatitis crónica C parece tener varias décadas de duración.⁵¹ En general, la hepatopatía progresa de modo insidioso y no se desarrolla cirrosis durante muchos años o décadas. La historia natural puede ser más prolongada cuando ocurre infección por VHC en etapas tempranas de la vida. En un estudio japonés el intervalo promedio desde la transfusión de sangre al desarrollo de hepatitis crónica fue de 10 años, para el desarrollo de cirrosis de 21 años, y para desarrollar carcinoma hepatocelular (un factor de riesgo tardío) de 29 años.⁵² Se encontraron resultados semejantes en una población de pacientes observados en un centro de referencia de hígado en los Estados Unidos, siendo el intervalo promedio desde la transfusión a la cirrosis de 21 años y al carcinoma hepatocelular de 28 años.⁵³ En contraste con estos reportes de evolución, un análisis reciente de estudios postransfusión en los Estados Unidos encontró que, después de hasta 18 años de seguimiento, la tasa de supervivencia de pacientes que desarrollaron hepatitis no-A no-B después de una transfusión de sangre no fue diferente de la tasa de supervivencia de los sujetos controles que no desarrollaron hepatitis después de la transfusión.⁵⁴ Sin embargo, la mortalidad en los pacientes que tuvieron hepatitis postransfusión fue causada con una

frecuencia significativamente mayor por enfermedad hepática que por otras formas de enfermedad. En un estudio europeo extenso y cruzado, diseñado para evaluar la progresión natural de la fibrosis hepática en pacientes con hepatitis crónica C, el intervalo promedio desde el tiempo supuesto de infección a cirrosis, identificada por biopsia hepática, fue de 30 años.⁵⁵ La tasa de progresión a fibrosis y cirrosis no se distribuyó en forma normal, con datos que sugieren por lo menos tres poblaciones de pacientes denominados de fibrosis rápida (tiempo promedio a cirrosis < 30 años), de fibrosis intermedia y de fibrosis lenta (no progresión a cirrosis o por lo menos 50 años desde la infección a la cirrosis). Tres factores independientes se asociaron con mayor tasa de progresión a cirrosis, edad mayor de 40 años en el momento de la infección, consumo diario de alcohol de 50 g o más y género masculino.

TRATAMIENTO

En 1991 se autorizó el uso del interferón alfa 2, en dosis de 3 millones de unidades tres veces por semana durante 6 meses, para tratar la hepatitis crónica C.^{56,57} Los datos de un estudio multicéntrico en Estados Unidos indicaron que este esquema normaliza el nivel sérico de ALT o lo reduce en más del 50 por ciento en alrededor de la mitad de los pacientes y disminuye la inflamación, según lo indica la biopsia hepática.⁵⁸ Por desgracia, debido a que el 50 por ciento de los pacientes que responden sufren una recaída en 6 meses, solo el 20 a 25 por ciento tienen respuesta sostenida al tratamiento. Los meta-análisis de estudios publicados sobre interferón alfa 2b para la hepatitis crónica C muestran respuestas bioquímicas (ALT normal) y virológicas (ARN del VHC no detectable) al final del tratamiento de 47 y 29 por ciento, respectivamente.⁵⁷ Las tasas de respuesta bioquímica y virológica sostenida después de 6 meses de terminado el tratamiento fueron de 22 y 8 por ciento, respectivamente.

Se han autorizado dos nuevos interferones para el tratamiento de la hepatitis crónica C, el interferón alfa-2a en 1996 y el interferón alfacon-1 (interferón de consenso) en 1997.^{59,60} Un cuarto interferón, el alfa-n1 (interferón linfoblastoide), muestra eficacia semejante a la de otros interferones, pero aún no ha sido autorizado a usarse en los Estados Unidos.⁶¹ De acuerdo con la conferencia de consenso de los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos (NIH) realizada en marzo de 1997, todas las formas de interferón parecen tener una eficacia semejante en el tratamiento de la hepatitis crónica C.⁶²

Para aumentar la eficacia del tratamiento con interferón, en la actualidad se prueban dosis y duraciones de tratamiento alternativas, además de otros fármacos.^{47,56,62} Aunque los pacientes que sufren recaídas después de los 6 meses tradicionales de tratamiento con interferón alfa-2b pueden recibir otro esquema de 6 meses de tratamiento para reinducir la remisión, invariablemente sufren una nueva recaída cuando se suspende el tratamiento. Datos recientes sugieren que puede ser más eficaz un esquema más prolongado de tratamiento al inicio (12 a 18 meses) y quizá dosis mayores de interferón (5 a 6 millones de unidades tres veces por semana). Los datos acumulados apoyan más el prolongar el periodo de tratamiento que el usar dosis mayores. En un estudio la administración de interferón durante 12 meses, comparada con la administración por 6 meses, redujo el riesgo de recaídas.⁶³ En otro, un esquema de 18 meses de interferón produjo una mejoría significativamente mayor de las lesiones hepáticas que los periodos de tratamiento más breves.⁶⁴ En un estudio de retratamiento usando una dosis más alta de interferón alfacon-1 (15 µg en lugar de los 9 µg habituales) tres veces por semana en pacientes que no habían fracasado con un esquema previo de 6 meses de interferón, se lograron respuestas virológicas sostenidas 6 meses después de terminado el tratamiento de 48 semanas de duración en el 13 por ciento de los pacientes que antes no habían respondido y en el 58 por ciento de las recaídas.⁶⁰ El tratamiento a largo plazo con la menor dosis de interferón necesaria para mantener la remisión puede ser un enfoque útil que requiere de más estudio. La tasa generalmente alta de recaídas en pacientes tratados con interferón sugiere que éste suprime la replicación viral, más que erradica o cura la infección por VHC. Sin embargo, los pacientes que tienen una respuesta prolongada al interferón tienen desaparición prolongada del

ARN del VHC en suero e hígado.⁶⁵

Los estudios preliminares de ribavirina, un análogo de nucleósidos con un espectro amplio de actividad antiviral contra los virus ARN, muestran que la administración de este agente solo reduce la concentración de ALT y disminuye, pero no erradica, el ARN del VHC en suero. Sin embargo, la combinación de interferón y ribavirina parece ser más eficaz que cualquier otro agente usado solo.⁶⁶ En la actualidad se realizan grandes estudios multicéntricos y los datos que definen la presencia de respuestas prolongadas en pacientes tratados en forma inicial o pacientes que ya han fallado al tratamiento con interferón pronto estarán disponibles.

Se conocen ya algunos de los factores que auguran un pronóstico favorable para el interferón.⁶⁷ En particular, un genotipo viral diferente del tipo 1, un nivel bajo de viremia y la ausencia de cirrosis se asocian con mejor respuesta. La alta tasa de mutación espontánea del VHC crea heterogeneidad genómica (cuasiespecies), que pueden participar en la resistencia al tratamiento con interferón.⁶⁸ Otros factores, como la edad avanzada, la infección por tiempo prolongado, la obesidad, los niveles altos de gamaglutamiltransferasa en suero y el alto nivel de hierro en el hígado pueden asociarse también con mala respuesta al interferón.

En vista de estos datos, los pacientes deben ser educados sobre lo que pueden esperar del tratamiento con interferón y sobre los factores que determinan la respuesta. Antes de iniciar el tratamiento con interferón los médicos deben analizar la información disponible sobre la historia natural de la hepatitis crónica C, los resultados del tratamiento con el interferón, el grado de daño y fibrosis en la biopsia hepática y los niveles de viremia. La genotipificación viral todavía no está disponible en general, pero pronto será una medida adicional pretratamiento que podrá usarse para tomar la decisión final sobre el tratamiento con interferón. Las recomendaciones de tratamiento que surgieron del reporte de los NIH en marzo de 97 fueron tratar a los pacientes con hepatitis crónica C y ALT persistentemente elevada, ARN del VHC positivo y biopsia hepática que demuestre fibrosis portal o en puentes e inflamación por lo menos moderada.⁶² El tratamiento de los pacientes con enfermedad histológica más leve y cirrosis compensada debe decidirse en forma individual y los pacientes con niveles de ALT persistentemente normales no deben tratarse fuera de estudios clínicos. El tratamiento con interferón puede iniciarse sin una biopsia previa de hígado si el paciente desea someterse a un intento terapéutico independientemente del estado histológico de la enfermedad. Una vez comenzado el tratamiento con interferón, debe administrarse a los pacientes por lo menos durante 1 año. En los pacientes sin respuesta bioquímica o virológica después de 3 a 4 meses debe suspenderse.

La hepatitis crónica C con falla hepática es una de las indicaciones más comunes de trasplante hepático.⁴⁷ Aunque el virus de la hepatitis C reinfecta el aloinjerto en casi el 100 por ciento de los casos, la enfermedad subsecuente suele ser leve y solo un pequeño porcentaje de los casos progresa a cirrosis con falla hepática.⁶⁹ Algunos pacientes pueden adquirir infección por el virus de la hepatitis C después de un trasplante hepático, sea del órgano del donador o de transfusiones asociadas.

Otras causas de hepatitis crónica

Varias enfermedades hepáticas, incluyen la hepatitis crónica inducida por drogas,⁷⁰ la enfermedad de Wilson,⁷¹ la deficiencia de alfa₁-antitripsina,⁷² la cirrosis biliar primaria,⁷³ y la colangitis esclerosante primaria,⁷⁴ deben distinguirse de las hepatitis autoinmunes y virales crónicas. En la mayoría de los casos estas enfermedades pueden identificarse por sus datos clínicos, bioquímicos e histológicos.

La hepatitis crónica inducida por drogas constituye una categoría pequeña pero importante de hepatitis crónica.⁷⁰ La metildopa, la trazodona y la isoniácida son causas bien reconocidas. Además, en ocasiones se han reportado casos después del tratamiento con sulfonamidas, propiltiouracilo, nitrofurantoína, acetaminofén, aspirina y dantrolene, y también se ha implicado a otros fármacos. Por lo tanto, es razonable suspender todos los medicamentos posibles cuando se diagnostica por primera vez la hepatitis crónica. Si la hepatitis del paciente tiene relación con algún fármaco las alteraciones de la función hepática y el curso clínico de la enfermedad con frecuencia mejoran al suspender el agente causal.

ENFERMEDAD DE WILSON

Cuando no existen alteraciones neurológicas la enfermedad de Wilson simula la hepatitis crónica. Es crucial establecer el diagnóstico porque se dispone de tratamiento específico con penicilamina. La medición del contenido de cobre en el tejido hepático obtenido por biopsia es definitiva. Si no se puede realizar una biopsia, debe medirse la ceruloplasmina en suero y los niveles de cobre en orina de 24 horas, realizando examen con lámpara de hendidura en busca de anillos de Kayser-Fleischer en todos los pacientes menores de 35 años en los que no se encuentre la causa de una hepatitis crónica después de las pruebas habituales. Si los resultados de las tres pruebas son normales, puede excluirse la posibilidad de enfermedad de Wilson.

DEFICIENCIA DE ALFA₁-ANTITRIPSINA

La deficiencia de alfa₁-antitripsina se asocia con enfermedad hepática activa leve y progresiva, que evoluciona a cirrosis. La hepatopatía asociada con deficiencia de alfa₁-antitripsina puede distinguirse de la hepatitis crónica por disminución de la alfa₁-globulina en la electroforesis de proteínas, por resultados específicos de alfa₁-antitripsina en suero y por inclusiones en el parénquima hepático que son positivas en la tinción periódica de Schiff.

CIRROSIS BILIAR PRIMARIA

La cirrosis biliar primaria puede ser indistinguible de la hepatitis crónica en la biopsia hepática. La hiperpigmentación característica, el aumento importante en la fosfatasa alcalina sérica y los títulos altos de AAM (> 1:160) son útiles en el diagnóstico diferencial.

COLANGITIS ESCLEROSANTE PRIMARIA

La colangitis esclerosante primaria puede en ocasiones simular hepatitis crónica. La elevación importante en la fosfatasa alcalina en suero y la enfermedad inflamatoria del intestino asociada ayudan, en la mayoría de los casos, a distinguir este padecimiento de la hepatitis crónica. El diagnóstico definitivo se realiza por colangiografía endoscópica retrógrada.

Bibliografía

1. Maddrey WC: Chronic hepatitis. Dis Mon 39:53, 1993

2. Desmet VJ, Gerber M, Hoofnagle JH, et al: Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging. *Hepatology* 19:1513, 1994 [PMID 8188183]
3. Terminology of chronic hepatitis. International Working Party. *Am J Gastroenterol* 90:181, 1995
4. Ludwig J: Histopathological diagnosis and terminology of chronic hepatitis. *J Hepatol* 23(suppl 1):49, 1995
5. Knodell RG, Ishak KG, Black WC, et al: Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology* 1:431, 1981 [PMID 7308988]
6. Scheuer PJ: Classification of chronic viral hepatitis: a need for reassessment. *J Hepatol* 13:372, 1991
7. Batts KP, Ludwig J: Chronic hepatitis: an update on terminology and reporting. *Am J Surg Pathol* 19:1409, 1995 [PMID 7503362]
8. Johnson PJ, McFarlane IG, Eddleston ALWF: The natural course and heterogeneity of autoimmune-type chronic active hepatitis. *Semin Liver Dis* 11:187, 1991 [PMID 1925643]
9. Czaja AJ: The variant forms of autoimmune hepatitis. *Ann Intern Med* 125:588, 1996
10. Krawitt EL: Autoimmune hepatitis. *N Engl J Med* 334:897, 1996
11. Donaldson PT, Doherty DG, Hayllar KM, et al: Susceptibility to autoimmune chronic active hepatitis: human leukocyte antigens DR4 and A1-B8-DR3 are independent risk factors. *Hepatology* 13:701, 1991 [PMID 2010165]
12. Scully LJ, Toze C, Sengar DPS, et al: Early-onset autoimmune hepatitis is associated with a C4A gene deletion. *Gastroenterology* 104:1478, 1993 [PMID 8482459]
13. Kirk AP, Jain S, Pocock S, et al: Late results of the Royal Free Hospital prospective controlled trial of prednisolone therapy in hepatitis B surface antigen negative chronic active hepatitis. *Gut* 21:78, 1980 [PMID 6988304]

14. Homberg J-C, Abuaf N, Bernard O, et al: Chronic active hepatitis associated with antiliver/kidney microsome antibody type 1: a second type of "autoimmune" hepatitis. *Hepatology* 7:1333, 1987
15. Manns MP, Griffin KJ, Sullivan KF, et al: LKM-1 autoantibodies recognize a short linear sequence in P450IID6, a cytochrome P-450 monooxygenase. *J Clin Invest* 88:1370, 1991
16. Czaja AJ, Manns MP, Homburger HA: Frequency and significance of antibodies to liver/kidney microsome type 1 in adults with chronic active hepatitis. *Gastroenterology* 103:1290, 1992 [PMID 1397887]
17. Magrin S, Craxi A, Fabiano C, et al: Hepatitis C virus replication in "autoimmune" chronic hepatitis. *J Hepatol* 13:364, 1991 [PMID 1725529]
18. Michel G, Ritter A, Gerken G, et al: Anti-GOR and hepatitis C virus in autoimmune liver diseases. *Lancet* 339:267, 1992 [PMID 1346282]
19. Goodman ZD, McNally PR, Davis DR, et al: Autoimmune cholangitis: a variant of primary biliary cirrhosis: clinicopathologic and serologic correlations in 200 cases. *Dig Dis Sci* 40:1232, 1995 [PMID 7781439]
20. Soloway RD, Summerskill WHJ, Baggenstoss AH, et al: Clinical, biochemical, and histological remission of severe chronic active liver disease: a controlled study of treatments and early prognosis. *Gastroenterology* 63:820, 1972 [PMID 4538724]
21. Cook GC, Mulligan R, Sherlock S: Controlled prospective trial of corticosteroid therapy in active chronic hepatitis. *Q J Med* 40:160, 1971
22. . Stellon AJ, Hegarty JE, Eddleston ALW, et al: Controlled trial of azathioprine withdrawal in HBsAg negative chronic active hepatitis. *Gut* 25:A559, 1984
23. Czaja AJ, Ammon HV, Summerskill WHJ: Clinical features and prognosis of severe chronic active liver disease (CALD) after corticosteroid-induced remission. *Gastroenterology* 78:518, 1980 [PMID 7351290]
24. Czaja AJ, Beaver SJ, Shiels MT: Sustained remission after corticosteroid therapy of severe hepatitis B surface antigen-negative chronic active hepatitis. *Gastroenterology* 92:215, 1987 [PMID 3781190]
25. Hoofnagle JH, Di Bisceglie AM: The treatment of chronic viral hepatitis. *N Engl J Med* 336:347, 1997

26. Hoofnagle JH, Lau D: New therapies for chronic hepatitis B. *J Viral Hepatitis* 4:41, 1997
27. Beasley RP, Hwang L-Y: Epidemiology of hepatocellular carcinoma. *Viral Hepatitis and Liver Disease*. Vyas GN, Dienstag JL, Hoofnagle JH, Eds. Grune & Stratton, Orlando, Florida, 1984, p 209
28. Perrillo RP, Schiff ER, Davis GL, et al: A randomized, controlled trial of interferon alfa-2b alone and after prednisone withdrawal for the treatment of chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 323:295, 1990 [PMID 2195346]
29. Perez V, Tanno H, Villamil F, et al: Recombinant interferon alfa-2b following prednisone withdrawal in the treatment of chronic type B hepatitis. *J Hepatol* 11:S113, 1990
30. Korenman J, Baker B, Waggoner J, et al: Long-term remission of chronic hepatitis B after alpha-interferon therapy. *Ann Intern Med* 114:629, 1991
31. Wong DKH, Cheung AM, O'Rourke K, et al: Effect of alpha-interferon treatment in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Ann Intern Med* 119:312, 1993
32. Wong JB, Koff RS, Tine F, et al: Cost-effectiveness of interferon-alpha 2b treatment for hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Ann Intern Med* 122:664, 1995 [PMID 7702228]
33. Lok ASF, Lai C-L, Wu P-C, et al: Long-term follow-up in a randomised controlled trial of recombinant α_2 -interferon in Chinese patients with chronic hepatitis B infection. *Lancet* 2:298, 1988
34. Lok ASF, Wu P-C, Lai C-L, et al: A controlled trial of interferon with or without prednisone priming for chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 102:2091, 1992
35. Pastore G, Santantonio T, Milella M, et al: Anti-HBe-positive chronic hepatitis B with HBV-DNA in the serum response to a 6-month course of lymphoblastoid interferon. *J Hepatol* 14:221, 1992 [PMID 1500686]
36. Ashur Y, Ilan Y, Galun E, et al: Beneficial effect of alpha interferon in patients bearing HBV pre core mutant (abstr). *Hepatology* 20:298A, 1994

37. Hoofnagle JH, Di Bisceglie AM, Waggoner JG, et al: Interferon alfa for patients with clinically apparent cirrhosis due to chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 104:1116, 1993
38. Dienstag JL, Perrillo RP, Schiff ER, et al: A preliminary trial of lamivudine for chronic hepatitis B infection. *N Engl J Med* 333:1657, 1995 [PMID 7477217]
39. Keefe EB: Selection of patients for liver transplantation. *Transplantation of the Liver*, 2nd ed. Maddrey WC, Sorrell MF, Eds. Appleton & Lange, Norwalk, Connecticut, 1995, p 13
40. Davies SE, Portmann BC, O'Grady JG, et al: Hepatic histological findings after transplantation for chronic hepatitis B virus infection, including a unique pattern of fibrosing cholestatic hepatitis. *Hepatology* 13:150, 1991 [PMID 1988336]
41. Benner KG, Lee RG, Keefe EB, et al: Fibrosing cytolytic liver failure secondary to recurrent hepatitis B after liver transplantation. *Gastroenterology* 103:1307, 1992
42. Samuel D, Muller R, Alexander G, et al: Liver transplantation in European patients with the hepatitis B surface antigen. *N Engl J Med* 329:1842, 1993 [PMID 8247035]
43. Perrillo R, Rakela J, Martin P, et al: Lamivudine for suppression and/or prevention of hepatitis B when given pre/post liver transplantation (OLT) (abstr). *Hepatology* 26:260A, 1997
44. Gish RG, Keefe EB, Lim J, et al: Survival after liver transplantation for chronic hepatitis B using reduced immunosuppression. *J Hepatol* 22:257, 1995 [PMID 7608474]
45. Farci P, Mandas A, Cioana A, et al: Treatment of chronic hepatitis D with interferon alfa-2a. *N Engl J Med* 330:88, 1994 [PMID 8259188]
46. Alter MJ: Epidemiology of hepatitis C. *Hepatology* 26(suppl 1):62S, 1997
47. Di Bisceglie AM: Hepatitis C. *Lancet* 351:9110, 1998
48. Hoofnagle JH: Hepatitis C: the clinical spectrum of disease. *Hepatology* 26(suppl 1): 15S, 1997
49. Gretch DR: Diagnostic tests for hepatitis C. *Hepatology* 26(suppl 1):43S, 1997

50. Lok AS, Gunaratnam NT: Diagnosis of hepatitis C. *Hepatology* 26(suppl 1):48S, 1997
51. . Seeff LB: Natural history of hepatitis C. *Hepatology* 26(suppl 1):21S, 1997
52. Kiyosawa K, Sodeyama T, Tanaka E, et al: Interrelationship of blood transfusion, non-A, non-B hepatitis and hepatocellular carcinoma: analysis by detection of antibody to hepatitis C virus. *Hepatology* 12:671, 1990 [PMID 2170265]
53. Tong MJ, El-Farra NS, Reikes AR, et al: Clinical outcomes after transfusion-associated hepatitis C. *N Engl J Med* 332:1463, 1995 [PMID 7739682]
54. Seeff LB, Buskell-Bales Z, Wright EC, et al: Long-term mortality after transfusion- associated non-A, non-B hepatitis. *N Engl J Med* 327:1906, 1992 [PMID 1454085]
55. Poynard T, Bedossa P, Opolon P, et al: Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *Lancet* 349:825, 1997 [PMID 9121257]
56. Lindsay KL: Therapy of hepatitis C: overview. *Hepatology* 26(suppl 1):71S, 1997
57. Carithers RL Jr, Emerson SS: Therapy of hepatitis C: meta-analysis of interferon alfa-2b trials. *Hepatology* 26(suppl 1):83S, 1997
58. Davis GL, Balart LA, Schiff ER, et al: Treatment of chronic hepatitis C with recombinant interferon alfa: a multicenter randomized, controlled trial. *N Engl J Med* 321:1501, 1989
59. Lee WM: Therapy of hepatitis C: interferon alfa-2a trials. *Hepatology* 26(suppl 1): 89S, 1997
60. Keeffe EB, Hollinger FB: Therapy of hepatitis C: consensus interferon trials. Consensus Interferon Study Group. *Hepatology* 26(suppl 1):101S, 1997
61. Farrell GC: Therapy of hepatitis C: interferon alfa-n1 trials. *Hepatology* 26(suppl 1):96S, 1997
62. National Institutes of Health Consensus Development Conference Panel Statement: Management of hepatitis C. *Hepatology* 26(suppl 1):2S, 1997
63. Chemello L, Bonetti P, Cavalletto L, et al: Randomized trial comparing three different regimens of alpha-2a-interferon in chronic hepatitis C. *Hepatology* 22:700, 1995 [PMID 7657272]

64. Poynard T, Bedossa P, Chevallier M, et al: A comparison of three interferon alpha-2b regimens for the long-term treatment of chronic non-A, non-B hepatitis. *N Engl J Med* 332:1457, 1995
65. Marcellin P, Boyer N, Gervais A, et al: Long-term histologic improvement and loss of detectable intrahepatic HCV RNA in patients with chronic hepatitis C and sustained response to interferon- α therapy. *Ann Intern Med* 127:875, 1997 [PMID 9382365]
66. Reichard O, Schvarcz R, Weiland O: Therapy of hepatitis C: alpha interferon and ribavirin. *Hepatology* 26(suppl 1):108S, 1997
67. Conjeevaram HS, Everhart JE, Hoofnagle JH: Predictors of a sustained beneficial response to interferon alfa therapy in chronic hepatitis C (editorial). *Hepatology* 22:1326, 1995 [PMID 7557888]
68. Kanazawa Y, Hayashi N, Mita E, et al: Influence of viral quasispecies on effectiveness of interferon therapy in chronic hepatitis C patients. *Hepatology* 20:1121, 1994 [PMID 7523271]
69. Wright TL, Donegan E, Hsu HH, et al: Recurrent and acquired hepatitis C viral infection in liver transplant recipients. *Gastroenterology* 103:317, 1992 [PMID 1377143]
70. Zimmerman HJ, Ishak KG: General aspects of drug-induced liver disease. *Gastroenterol Clin North Am* 24:739, 1995 [PMID 8749897]
71. Cuthbert JA: Wilson's disease: a new gene and an animal model for an old disease. *J Invest Med* 43:323, 1995
72. Perlmutter DH: Liver disease associated with α_1 -antitrypsin deficiency. *Progress in Liver Diseases*, Vol 11. Boyer JL, Ockner RK, Eds. WB Saunders Co, Philadelphia, 1993, p 139
73. Laurin JM, Lindor KD: Primary biliary cirrhosis. *Dig Dis* 12:331, 1994 [PMID 7712616]
74. Lee Y-M, Kaplan MM: Primary sclerosing cholangitis. *N Engl J Med* 332:924, 1995

IX CIRROSIS HEPATICA

DR. PETER B. GREGORY

La cirrosis es la secuela de un gran número de enfermedades hepáticas crónicas y progresivas. Se desarrolla cuando estas enfermedades llegan a producir tal cicatrización del hígado que la arquitectura normal desaparece, formándose nódulos de regeneración parenquimatosa. El patrón de cicatrización difícilmente permite distinguir la etiología específica del proceso, pero otros cambios histológicos relacionados sí pueden aportar pistas. En la mayoría de las formas de hepatopatía, para establecer un diagnóstico específico generalmente se requiere de la combinación de la historia, exploración física, pruebas de laboratorio y la identificación de los rasgos histológicos característicos.

En los Estados Unidos, la ingesta excesiva de alcohol es con mucho la causa más frecuente de cirrosis hepática. En otros países es la hepatitis viral crónica el primer agente etiológico.

Manifestaciones clínicas

La fatiga, el malestar general y la astenia son comunes en todas las formas de cirrosis; sin embargo, estos síntomas no específicos también son parte del cuadro clínico de prácticamente todos los padecimientos hepáticos, tanto agudos como crónicos. Aunado a ello, no podemos hablar de alguna alteración física que indique sin lugar a dudas que el hígado es cirrótico. Entre los hallazgos característicos, pero no diagnósticos, se encuentran el eritema palmar (una lesión púrpura-rojiza sobre la región hipotenar de la mano) y las telangiectasias. Otros hallazgos típicos son ginecomastia, atrofia testicular, evidencia de hipertensión porta (esplenomegalia, ascitis, hemorroides, várices esofágicas y red venosa colateral en las venas del abdomen). Existen algunas manifestaciones que son frecuentes sólo en algunas formas específicas de cirrosis hepática: contractura de Dupuytren, xantelasma, xantomas, anillo de Kayser-Flescher, coloración bronceada de la piel e hiperpigmentación.

El hígado cirrótico es generalmente grande, y a menudo el lóbulo izquierdo es palpable debajo del apófisis xifoides. Sólo los pacientes con fases avanzadas e inactivas de la enfermedad tienen hígados pequeños y contraídos. Otra característica es la firmeza del órgano a la palpación, que incluso puede tener consistencia pétrea cuando el padecimiento está avanzado. En ocasiones pueden detectarse por palpación los nódulos de regeneración grandes en la superficie del hígado; pero las nodulaciones finas de la cirrosis micronodular son imposibles de detectar.

Evaluación diagnóstica

Es frecuente que la cirrosis solamente pueda ser detectada por medio de biopsia hepática.¹ Este procedimiento puede realizarse con seguridad cuando no hay antecedentes de hemorragia anormal después de cirugías, procedimientos dentales o toma de biopsias, y cuando las pruebas de coagulación se encuentran en límites normales o sólo ligeramente anormales. Las recomendaciones más razonables son las siguientes: tiempo de protrombina con una relación internacional normalizada (INR) no mayor de 1.5, tiempo parcial de tromboplastina no mayor de 10 segundos en relación con el control, recuento plaquetario de por lo menos 50,000/mm³ y tiempo de sangrado normal. Bajo circunstancias excepcionales la biopsia hepática puede ser realizada con alteraciones mayores en los

factores de la coagulación; sin embargo, antes del procedimiento debe hacerse una corrección vigorosa de cualquier alteración en la coagulación. Otras contraindicaciones relativas para la biopsia hepática son la falta de cooperación del paciente, la ascitis y la neumonía del lóbulo inferior derecho.

El hallazgo de una arquitectura hepática distorcionada, con nódulos regenerativos rodeados por tejido cicatricial, es concluyente sobre la existencia de cirrosis. Sin embargo, la biopsia hepática puede aportar diagnósticos falsos negativos, es decir, puede haber cirrosis aunque la biopsia no lo confirme.

La biopsia hepática ayuda también a identificar la causa. Particularmente la invasión de los conductos biliares por tejido granulomatoso y su subsecuente destrucción, permite establecer el diagnóstico de cirrosis biliar primaria; el exceso de hierro en las células de los conductos biliares y en los hepatocitos identifica la hemocromatosis; una reacción hialina alcohólica relacionada con infiltrado polimorfonuclear indica hepatopatía alcohólica.

La disminución de la albúmina sérica y la prolongación del tiempo de protrombina son datos característicos de cirrosis, otras pruebas de función hepática pueden también ser anormales. La tomografía computada, la imagen por resonancia magnética (IRM) o el ultrasonido de hígado con estudio de flujo Doppler pueden demostrar datos compatibles con cirrosis. Entre estos destacan esplenomegalia, ascitis no sospechada, una superficie hepática irregular e inversión de la circulación porta (en el ultrasonido) o incluso várices intrabdominales. Además, la esofagoscopia demuestra con frecuencia la presencia de várices esofagogástricas.

La medición de la presión en cuña de la vena hepática puede ser de utilidad en el diagnóstico de cirrosis.² Se desplaza un catéter a través de la vena cava hacia las suprahepáticas y se le enclava en una vena hepática distal pequeña; la presión así registrada corresponde a la intrahepática y es reflejo de la presión portal. En condiciones normales la presión en cuña no debe ser mayor de 4 mm Hg que en la vena hepática libre. Cuando la presión en cuña es normal a pesar de un cuadro clínico evidente de hipertensión porta, deberá pensarse en la posibilidad de obstrucción venosa prehepática. Cuando la presión en cuña está elevada, la posibilidad de cirrosis es muy alta.

La arteriografía puede ser útil cuando es difícil dilucidar la causa de un cuadro de hipertensión portal.^{3,4} En la fase arterial puede observarse distorsión típica de la arteria hepática en forma de sacacorchos; en la fase venosa se determinará la permeabilidad de las venas porta y esplénica. Pueden realizarse además tomas arteriográficas selectivas de las venas renal y mesentérica cuando se esté considerando la posibilidad de una cirugía con derivación.

En algunas instituciones se acostumbra realizar esplenoportografía con el fin de visualizar las raíces de las venas porta y esplénica. Este procedimiento, que implica puncionar el bazo e inyectar medio de contraste, permite obtener una medición directa de la presión venosa portal; sin embargo, tiene complicaciones en un cinco por ciento de los casos y no permite la visualización de las venas renal y mesentérica.

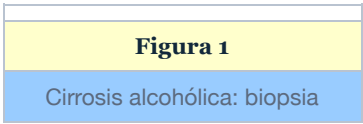
La peritoneoscopia permite observar la superficie del hígado y realizar una biopsia dirigida;⁵ este es un procedimiento que tiene gran utilidad para la investigación de un posible proceso neoplásico.

Formas específicas de cirrosis

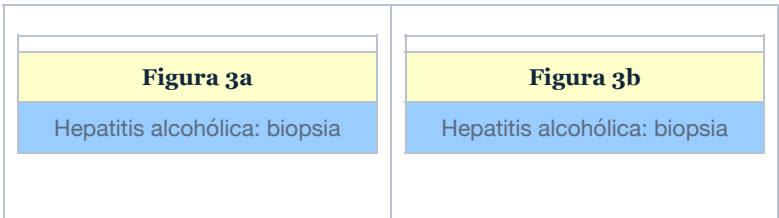
CIRROSIS ALCOHOLICA

Entre los síntomas de la cirrosis alcohólica están: cirrosis portal, de Laennec, nutricional y micronodular. Como el

alcohol produce un efecto tóxico sobre el hígado, tal y como se ha demostrado en animales de experimentación, el término cirrosis alcohólica parece ser el más adecuado.^{6,7} La exploración física comúnmente demuestra que hay hepatomegalia, a veces muy grande; no es raro que en la autopsia se encuentren pesos mayores a 2,000 g. La hepatomegalia refleja inflamación, infiltración grasa y formación cicatricial extensa. El cuadro histológico característico consiste en una cicatriz lineal que separa al perénquima hepático y rodea pequeños nódulos de hepatocitos [ver figura 1]



La cirrosis alcohólica es consecuencia de la ingesta de grandes cantidades de alcohol; para su desarrollo no se requiere que exista desnutrición concomitante, aunque esta situación ocurre casi invariablemente. La desnutrición es sin lugar a dudas reflejo de la sustitución de las calorías normales de la dieta por alcohol.⁸ Todas las personas que beben consuetudinariamente desarrollan infiltración grasa leve, la cual es totalmente reversible cuando cesa la ingesta alcohólica.⁹ Aunque para el desarrollo de la cirrosis alcohólica suelen requerirse entre 10 a 15 años de beber intensamente (v.gr., más de 120 ml de whiskey al día), el padecimiento puede aparecer rápidamente. Se han informado casos de hepatopatía alcohólica fatal en adolescentes. Es típico que la cirrosis alcohólica aparezca como consecuencia de cuadros repetitivos de hepatitis alcohólica clínica y subclínica. El término hepatitis alcohólica se refiere al hallazgo histológico de hialinización rodeada por inflamación de células polimorfonucleares [ver figura 3]. Estas lesiones necróticas se acompañan de formación de colágena; en las etapas iniciales las lesiones se encuentran típicamente en una localización pericentral. Cuando el proceso es severo aparece cicatrización de la vena central (necrosis hialina esclerosante).¹⁰



Sólo unos cuantos de los casos en los que se demuestra hepatitis alcohólica histológica se acompañan de un síndrome clínico agudo, que requiere de hospitalización inmediata, y consiste en fiebre de 38 C. o mayor, dolor e hipersensibilidad en el cuadrante superior derecho del abdomen, hepatomegalia significativa, leucositosis e ictericia notable. No todos estos datos aparecen en cada caso. La mortalidad en estos pacientes va del 10 al 40 por ciento. Aunque la gran mayoría de los enfermos con hepatitis alcohólica demostrada por biopsia tiene cierto grado de cirrosis concomitante, en algunos casos no es así.¹¹ La mitad de los sujetos sin cirrosis mostrarán morfología hepática normal una vez que suspenda la ingesta alcohólica; el resto desarrollará cirrosis a pesar de todo. En la hepatopatía alcohólica es común encontrar telangiectasias, eritema palmar, esplenomegalia y ascitis.

En los individuos con cirrosis alcohólica descompensada los niveles séricos de bilirrubinas están elevados, frecuentemente en forma importante (20 a 40 mg/dl). La aspartato aminotransferasa (AST, antes TGO) también se eleva, con frecuencia a niveles entre 200 y 300 UI/L. Es característico que la elevación en dicha aminotransferasa sea mayor que la de la alanino aminotransferasa (ALT, antes TGP). La inversión de esta relación o los niveles de aminotransferasas por arriba de 300 UI/L deben hacer pensar en otras posibilidades diagnósticas diferentes a la

hepatopatía alcohólica. La fosfatasa alcalina suele elevarse sólo en forma ligera. Comúnmente coexiste disminución de la albúmina sérica por debajo de 3.5 g/dl y prolongación del tiempo de protrombina.

Conforme la enfermedad progresa, por la ingesta alcohólica continua y la desnutrición, el paciente pierde masa muscular en cara, cuello, hombros, antebrazos y manos; aparece pérdida de peso, que puede ser sustituida por el acúmulo de líquido de ascitis. Esta puede detectarse fácilmente por medio de la identificación de matidez cambiante en la exploración física; la onda líquida abdominal es patognomónica de ascitis, pero aparece únicamente cuando la cantidad de líquido acumulado es grande. El enfermo puede tener una red venosa colateral prominente, reflejo de aumento en la circulación a través de las venas periumbilicales. La hepatomegalia y la esplenomegalia son frecuentes. Aparecen eritema palmar y telangiectasias en cara, dorso, brazos y pecho. Hay hemorragias subcutáneas frecuentes como resultado de deficiencias vitamínicas y de la reducción en los factores de coagulación. También son comunes la ginecomastia (que puede ser dolorosa) y la atrofia testicular. Puede desarrollarse encefalopatía hepática. Cuando se les busca con intención, generalmente se encuentran várices.

El único tratamiento definido para los sujetos con hepatopatía alcohólica es la suspensión del hábito alcohólico. Los individuos con cirrosis alcohólica que continúan bebiendo tienden a tener peor pronóstico que los que abandonan dicho hábito. El índice de supervivencia a cinco años para pacientes que continúan bebiendo es menor al 40 por ciento, pero puede llegar a ser del 60 al 70 por ciento cuando se mantiene la abstinencia.¹² Aunque el pesimismo y escepticismo son grandes, hasta un 30 por ciento de los casos con hepatopatía alcohólica pueden llegar a mantener una abstinencia total.¹² Por lo tanto, debe realizarse un gran énfasis terapéutico en apoyar los esfuerzos que el enfermo hace para dejar de beber. Actualmente existen diferentes grupos de rehabilitación, de apoyo mutuo y diversas técnicas psicoterapéuticas para ello.

Las importantes deficiencias nutricionales observadas en muchos pacientes con cirrosis alcohólica han causado que muchos médicos recomienden el apoyo nutricional durante la enfermedad aguda. Dos estudios extensos cooperativos de la Administración de veteranos en los EUA evaluaron el papel de los suplementos nutricionales enterales así como de la oxandrolona, un esteroide anabólico, en la enfermedad hepática alcohólica descompensada.^{13,14} Los investigadores demostraron una relación directa entre la ingesta calórica y la supervivencia y encontraron que el apoyo nutricional vigoroso aumentó la supervivencia, en especial en los pacientes con desnutrición importante.

Aunque existen varios estudios sobre el tratamiento con esteroides en la enfermedad hepática alcohólica descompensada, no hay datos convincentes ni constantes que demuestren su eficacia.^{11,15-20} Además, aunque se han empleado propiltiouracilo y colchicina en pacientes con enfermedad hepática alcohólica, no existen conclusiones que justifiquen el uso de estos medicamentos. Por lo tanto, el tratamiento de la cirrosis alcohólica debe ser de apoyo y dirigido a mejorar la nutrición, alentar la abstinencia y tratar las complicaciones.

CIRROSIS POSNECROTICA

La cirrosis posnecrótica se caracteriza por un hígado reducido que contiene nódulos de regeneración de tamaño variable [*ver figura 4*]. Sin embargo, el término posnecrótico es poco adecuado, ya que todas las cirrosis son consecuencia de necrosis de los hepatocitos. La causa más frecuente de esta entidad es la hepatitis crónica activa, aunque en muchos casos la causa no puede ser determinada, por lo cual se aplica el término de cirrosis criptogénica. Parecería que en tales casos la cirrosis se desarrolla como consecuencia de una hepatitis crónica activa subclínica de evolución lenta. La cirrosis posnecrótica puede encontrarse también en pacientes alcohólicos, en estos casos se

piensa que la imagen patológica revela la remodelación regenerativa del hígado cirrótico micronodular después de que el paciente ha dejado de beber.

Figura 4
Cirrosis posnecrótica: biopsia

Con mayor frecuencia que en otras formas de cirrosis, en la posnecrótica la biopsia puede ser engañosamente normal.²¹ La explicación más posible es que la aguja de biopsia atraviesa una banda fibrosa y remueve el centro de un nódulo de regeneración, el cual puede tener una apariencia casi normal.

La cirrosis posnecrótica parece evolucionar en forma insidiosa, incluso cuando se encuentra aparentemente inactiva o cuando el tratamiento de la hepatitis crónica activa se considera exitoso.²² La causa habitual de muerte es la hemorragia gastrointestinal o la insuficiencia hepática. Cerca del 10 o 15 por ciento de los casos con cirrosis posnecrótica desarrollan carcinoma primario de hígado.

Cuando la hepatitis asociada está activa, puede estar indicado utilizar esteroides. Sin embargo, si la cirrosis es avanzada y la evidencia de hepatitis es mínima, entonces no hay medidas terapéuticas que puedan utilizarse de manera específica; el tratamiento médico debe ser de apoyo y enfocado a las complicaciones.

CIRROSIS BILIAR PRIMARIA

La cirrosis biliar primaria es una hepatopatía poco común, que se presenta en mujeres entre los 30 y 50 años de edad.²³ Se considera que los mecanismos inmunológicos juegan un papel preponderante en la patogenia de este padecimiento, ello en base a la presencia de autoanticuerpos séricos, la relación con otras enfermedades autoinmunes y la semejanza de las lesiones de los conductos biliares con aquellas que se observan en enfermedades crónicas por rechazo a injertos.²⁴ Estudios recientes han demostrado que la cirrosis biliar primaria se asocia con el haplotipo HLA-DR8, lo que sugiere una predisposición genética para la enfermedad.²⁵ Las manifestaciones iniciales son astenia y prurito generalizado; éste puede haberse iniciado meses o años antes de que el paciente busque atención médica por la presencia de piel pigmentada con tono parduzco, que se debe en parte al rascado crónico. La ictericia puede tardar en aparecer hasta cinco a 10 años a partir del inicio del prurito y de los síntomas constitucionales. Algunos enfermos desarrollan dolor óseo, fracturas múltiples y colapso vertebral. La causa habitual es la osteoporosis, que ocurre en 20 a 30 por ciento de los pacientes y al parecer es secundaria a una notable reducción en la función de los osteoblastos.²⁶ Con menor frecuencia puede existir osteomalacia concomitante. Entre los factores que condicionan las anomalías óseas están la malabsorción de calcio y fósforo, alteraciones en el metabolismo de la vitamina D, tratamiento con colestiramina y desnutrición. La exploración física revela con frecuencia xantelasma, xantomas, hepatoesplenomegalia, hiperpigmentación y escoriación de la piel [ver figura 5]. Cuando la enfermedad está avanzada también se encontrará ictericia de conjuntivas, ascitis y edema.

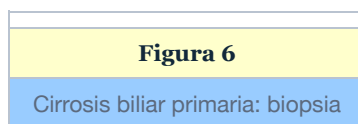
Figura 5
Cirrosis biliar primaria

Los hallazgos típicos de laboratorio incluyen la elevación de la fosfatasa alcalina (por lo general > a 300 UI/L_y con frecuencia > 700 UI/L), colesterol sérico mayor de 300 mg/dl y anticuerpos antimitocondriales positivos (en 90 a 95 por ciento de los casos).

Un número moderado de enfermos con cirrosis biliar primaria tiene enfermedades concomitantes como acidosis tubular renal, esclerodermia, síndrome de CREST o síndrome de Sjögren. Se han publicado algunos casos de cirrosis biliar primaria familiar.

La cirrosis biliar primaria puede tener características clínicas y de laboratorio semejantes a las de la cirrosis secundaria a enfermedad crónica de las vías biliares. De hecho, el cáncer de páncreas o de las vías biliares, la pericolangitis crónica secundaria a enfermedad intestinal inflamatoria y la colangitis esclerosante pueden tener datos de laboratorio e histológicos muy semejantes a la cirrosis biliar primaria. En algunos pocos casos es necesario observar en forma directa las vías biliares en los pacientes que tienen datos clínicos, de laboratorio e histológicos típicos de cirrosis biliar primaria.

La biopsia hepática puede mostrar destrucción de los conductos biliares con infiltración linfoplasmacitaria de espacios porta, formación periportal de granulomas y cicatrización con fusión de los espacios porta [ver figura 6]. La proliferación de los conductos es común. Cuando la cicatrización es extensa puede encontrarse formación de nódulos, frecuentemente con retención de las venas centrales. La estasis biliar es periportal en la mayoría de los casos, e indica que el padecimiento está avanzado.



Por desgracia, solo en pocos casos se encuentran los cambios histológicos propios de la cirrosis biliar primaria; en el resto los hallazgos son muy semejantes a los de la hepatitis crónica activa, por lo cual la distinción entre ambos padecimientos debe hacerse en base al cuadro clínico y a los datos de laboratorio.

El pronóstico es variable, pero la evolución suele ser insidiosa. La insuficiencia hepática severa no es frecuente sino hasta que la enfermedad se encuentra muy avanzada. El tiempo promedio de supervivencia para pacientes sintomáticos es de aproximadamente 10 años. Los pacientes asintomáticos pueden vivir más, aunque un estudio reportó un periodo promedio de supervivencia también de 10 años para estos pacientes.²⁷⁻²⁹

En el tratamiento de la cirrosis biliar primaria se han indicado los esteroides, la azatioprina, la penicilamina, la colchicina y el ursodiol. En un estudio aleatorio, un año de tratamiento con prednisolona mejoró los síntomas, la función hepática y los hallazgos histológicos, pero aceleró la pérdida de hueso.³⁰ Debido a que la enfermedad ósea es frecuente y muchas veces incapacitante en los pacientes con cirrosis biliar primaria, no se recomienda el uso de esteroides a pesar de su aparente efecto benéfico sobre el daño hepático en sí. Se han realizado dos estudios aleatorios para valorar el tratamiento con azatioprina; en el primero, la administración de azatioprina en dosis de 2 mg/kg/día, no tuvo beneficios y se presentaron efectos colaterales en el 27 por ciento de los pacientes.³¹ En el segundo, la azatioprina se administró en dosis más bajas (50 a 100 mg/día), observándose una tendencia al aumento en la supervivencia, pero se presentaron efectos adversos en el 11 por ciento de los pacientes tratados.³² La

penicilamina, en dosis de 600 a 1,000 mg/día, se evaluó en cinco estudios aleatorios prospectivos.³³⁻³⁷ En cuatro de ellos el fármaco no aumentó la supervivencia, y en el quinto el beneficio fue moderado.

Las complicaciones de la penicilamina son comunes e incluyen: náusea, vómito, alteraciones en el sentido del gusto, estomatitis, fiebre, mialgias, artralgias, liquen plano, proteinuria y aplasia de médula ósea; incluso se han publicado casos de complicaciones mortales por el uso de este fármaco. Debido a la eficacia dudosa de la azatioprina y de la penicilamina en el tratamiento de la cirrosis biliar primaria, sus efectos colaterales tan frecuentes son factores en contra de su uso. Dos estudios clínicos aleatorios evaluaron la eficacia del tratamiento con colchicina, en dosis de 0.6 mg dos veces al día. Un grupo informó una mejoría leve en las pruebas de funcionamiento hepático y aumento en la supervivencia;³⁸ el otro reportó que la supervivencia tiende a ser mayor.³⁹ La colchicina produjo efectos colaterales leves, que se controlaron con facilidad en estos estudios al reducir la dosis. Aunque el uso de ciclosporina, un polipéptido cíclico de origen micótico con importantes propiedades inmunosupresoras, en pacientes con cirrosis biliar primaria causó mejoría clínica,^{40,41} se presentaron efectos adversos renales y de hipertensión, y el impacto sobre la supervivencia a largo plazo o la necesidad de trasplante hepático fue solo modesto. Se ha administrado también ursodiol, un ácido biliar hidrofílico, con la idea de que al alterar la composición del reservorio endógeno de ácidos biliares podría lograrse un efecto benéfico consistente en reducir la concentración de ácidos biliares hidrofóbicos endógenos potencialmente tóxicos. En un estudio extenso controlado con placebo, el tratamiento durante dos años con ursodiol en dosis de 13 a 15 mg/kg causó mejoría clínica, bioquímica e histológica con efectos colaterales leves.⁴² La mayoría de los pacientes reciben en la actualidad ursodiol porque parece ser tan eficaz como otros medicamentos y más seguro, aunque por desgracia este fármaco es costoso.

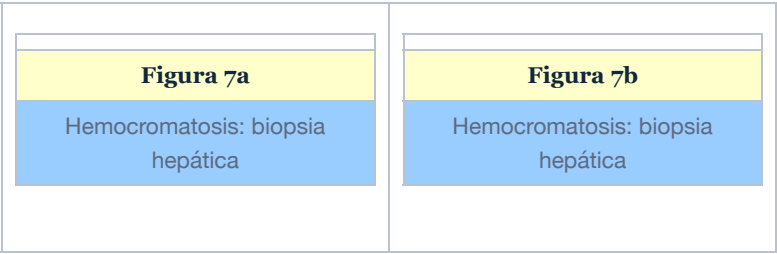
El tratamiento no específico debe dirigirse a aliviar los síntomas durante la evolución, lenta pero inexorable, de la enfermedad. La colestiramina, resina de intercambio aniónico, puede ayudar a disminuir el prurito, la dosis habitual es de 4 g VO tres veces al día; algunos enfermos pueden mejorar con dosis menores, mientras que otros requieren hasta 16 a 20 g/día. Es frecuente que la colestiramina sea poco tolerada, pero se acepta mejor si se administra con los alimentos o se mezcla con jugos o puré de fruta. La rifampicina (300 a 450 mg/día en dosis divididas), el ursodiol (10 a 15 mg/kg/día) e incluso el tratamiento con luz ultravioleta, han sido eficaces para aliviar el prurito severo.⁴³ Los antihistamínicos rara vez son eficaces, pero su efecto sedante puede permitir que el paciente duerma a pesar del prurito continuo. La terfenadina no se utiliza ya para tratar el prurito en este grupo de pacientes porque ha causado arritmias graves en enfermos con daño hepático.

Se recomienda el uso de complementos vitamínicos. Debe administrarse diariamente una dosis de 5,000 unidades de vitamina A en un preparado hidrosoluble. Si el tiempo de protrombina se alarga, deberá administrarse vitamina K, también en una forma hidrosoluble, a razón de 5 mg/día. Los individuos que desarrollan osteomalacia deben recibir un metabolito activo de la vitamina D, ya sea 25-(OH)D₃ (calcifediol) o 1,25-(OH)₂D₃ (calcitrol). Estos medicamentos han producido mejoría en algunos casos de osteomalacia,⁴⁴ pero el beneficio que puedan aportar en los casos de osteoporosis aún está por demostrarse.⁴⁵ Las dosis recomendadas para alteraciones óseas sintomáticas son de 0.5 a 1.0 µg de 1,25-(OH)₂D₃ o de 40 a 120 µg de 25-(OH)D₃, al día. Debe administrarse calcio adicional a dosis de 1 o 2 g/día. Además, el autor recomienda que en pacientes asintomáticos se utilicen esquemas profilácticos con 0.25 µg de 1,25-(OH)₂D₃ o 20 µg de 25-(OH)D₃ al día. Los niveles séricos de calcio deben ser vigilados durante los primeros meses de tratamiento con vitamina D y calcio.

HEMOCROMATOSIS

La hemocromatosis se desarrolla por el depósito de grandes cantidades de hierro en las células parenquimatosas

hepáticas [ver figura 7].⁴⁶ Este acúmulo causa la destrucción de células periportales y cicatrización hepática, lo cual produce cirrosis. El padecimiento ocurre predominantemente en varones (relación de 10:1). Los síntomas aparecen generalmente entre los 40 y 60 años en hombres o después de la menopausia en mujeres; ocasionalmente la enfermedad se hace aparente a una edad más temprana.



La hemocromatosis se hereda con carácter autosómico recesivo. El gen afectado se localiza entre el locus HLA-A y el locus HLA-B del brazo corto del cromosoma 6.⁴⁷ Se calcula que la frecuencia del gen es de 0.056 y hasta tres de cada 1,000 personas pueden ser homocigotas. Los heterocigotos pueden tener alteraciones en el depósito de hierro, pero en circunstancias normales no desarrollan un síndrome clínico. Si se confirma el diagnóstico de hemocromatosis hereditaria, puede utilizarse la tipificación del HLA para identificar a los familiares de primer grado que son normales, heterocigotos y homocigotos.⁴⁸

Los depósitos de hierro en páncreas y corazón producen disfunción de esos órganos. Al momento de aparición de los síntomas de hepatopatía, cerca de la mitad de los casos con hemocromatosis tiene ya diabetes mellitus, 15 por ciento tienen insuficiencia cardíaca congestiva o arritmias y una minoría significativa se queja de rigidez y artralgias. También la impotencia es común, aparentemente debida a disfunción hipofisiaria.⁴⁹

En las etapas avanzadas el examen físico mostrará coloración bronceada de la piel, producto del depósito de hierro y melanina. El hígado tiende a estar moderadamente crecido; cerca de la mitad de los pacientes tendrá esplenomegalia. En etapas menos avanzadas el color de la piel puede ser normal y el hígado ser apenas palpable. La mayoría de los casos cursan tarde o temprano con hipertensión porta. Entre 15 y 20 por ciento de los individuos desarrolla carcinoma primario de hígado.

Los estudios de laboratorio muestran aumento del hierro sérico relacionado con una saturación de transferrina sérica del 80 a 90 por ciento (el valor normal de saturación es de 15 a 47 por ciento). También la ferritina sérica tiende a elevarse.⁵⁰ La elevación del coeficiente de atenuación lineal promedio (número de la TC) en la tomografía computada de hígado puede indicar la presencia de depósitos excesivos de hierro en el hígado.⁵¹ La RM puede demostrar también el exceso de hierro y la hemocromatosis primaria.⁵² No son raros los aumentos discretos en la aminotransferasa y fosfatasa alcalina séricas, pero la ictericia es poco frecuente. La concentración sérica de albumina y el tiempo de protrombina tienden a permanecer normales hasta etapas avanzadas de la enfermedad.

La concentración sérica de hierro y la capacidad de fijación total de hierro pueden emplearse para realizar escrutinio de hemocromatosis en la población.⁵³ Una saturación de transferrina en ayuno de 62 por ciento o mayor en varones (y quizá de 50 por ciento en mujeres) identifica a un alto porcentaje de pacientes que son homocigotos para la hemocromatosis. La concentración de ferritina sérica no ha demostrado ser un estudio útil para escrutinio porque muy pocos individuos homocigotos tienen niveles elevados antes de desarrollar la enfermedad clínica.

Al identificar a un individuo homocigoto se justifica el estudio de sus hermanos porque se espera que el 25 por ciento

sea homocigoto también. Los hermanos del mismo sexo suelen tener una cantidad comparable de hierro hepático a menos de que tengan antecedente de hemorragias o donaciones de sangre de importancia.⁵⁴

El nivel elevado de hierro o de ferritina sérica no es diagnóstico, ya que dicho valor puede aumentar en todas las enfermedades hepáticas que se caracterizan por necrosis significativa de las células hepáticas. No es raro que las concentraciones séricas de hierro o ferritina se eleven en la hepatopatía alcohólica descompensada, en la hepatitis viral aguda o en la hepatitis crónica activa. Por lo tanto, la única manera en que puede establecerse el diagnóstico de hemocromatosis es mediante la biopsia hepática.⁵⁵ El hallazgo característico es el importante depósito de gránulos de hemosiderina en los hepatocitos y las células de los conductos biliares. La fibrosis puede ser desde mínima hasta una cirrosis franca. En ocasiones es difícil distinguir entre una hemocromatosis primaria y una cirrosis con saturación secundaria de hierro. La hemocromatosis primaria se caracteriza por predominio del hierro parenquimatoso en relación con la cantidad de tejido cicatricial, así como por la presencia de hierro en los conductos biliares. La sobrecarga de hierro secundaria a una cirrosis subyacente generalmente se relaciona con una cirrosis avanzada, en la cual predomina el tejido cicatricial sobre el hierro y los conductos biliares están libres de este metal. Cuando el exceso de hierro hepático proviene de una fuente exógena, como transfusiones repetidas para manejo de hemólisis crónica, los depósitos de hierro predominarán en las células de Kupffer. Cuando las características morfológicas de la biopsia hepática no permiten distinguir en forma clara entre una hemocromatosis primaria y la sobrecarga secundaria de hierro, el análisis cuantitativo del contenido hepático de hierro puede ser útil.⁵⁶ En los pacientes con hemocromatosis las muestras de tejido obtenidas de corazón, páncreas o piel mostrarán también grandes depósitos de hierro.

La detección y el tratamiento temprano en los pacientes con hemocromatosis primaria es indispensable. El tratamiento habitual consiste en la eliminación del exceso de hierro por medio de flebotomías semanales.⁵⁷ Debido a que cada 50 ml de sangre contiene 250 mg de hierro, la extracción de esa cantidad por semana permitirá agotar las reservas en uno a dos años. El objetivo del tratamiento es mantener niveles persistentemente bajos de hierro en suero y ausencia de éste en la biopsia. A partir de entonces pueden hacerse flebotomías subsecuentes cada dos o tres meses para evitar reacúmulo de hierro. Si los pacientes se detectan antes de que se desarrolle la cirrosis y la remoción del hierro corporal total se lleva a cabo en forma satisfactoria, la esperanza de vida se aproxima a lo normal.⁵⁸ Los pacientes con cirrosis establecida que reciben tratamiento evolucionan mejor que los pacientes no tratados, pero siguen teniendo riesgo de desarrollar cáncer primario de hígado años después de la remoción satisfactoria del hierro. La incapacidad para reducir los depósitos de hierro después de 18 meses de tratamiento es un signo de mal pronóstico. Los signos de hepatopatía ceden en el 70 por ciento de los pacientes tratados, pero las alteraciones endócrinas y la artropatía mejoran sólo en un 20 por ciento de los casos tratados.

Las flebotomías repetidas resultan obviamente imprácticas en el manejo de la sobrecarga de hierro resultante del tratamiento de las anemias hemolíticas crónicas. En tales casos, la deferoxamina utilizada por vía subcutánea en dosis de 1 a 3 g cada 12 horas produce una pérdida urinaria promedio de hierro de 50 mg por día.⁵⁹ La adición de ácido ascórbico, 500 mg al día por vía oral, puede duplicar la cifra de excreción urinaria de hierro.

ENFERMEDAD DE WILSON

La enfermedad de Wilson, denominada también degeneración hepatolenticular, es un padecimiento autosómico recesivo que se desarrolla con una frecuencia aproximada de 1 por millón.⁶⁰ El defecto genético parece encontrarse en el cromosoma 13, banda 14.3, en donde se han identificado cuatro mutaciones específicas de la enfermedad en un gen que codifica para la proteína trifosfatasa de adenosina (ATPasa) tipo P fijadora de cobre.⁶¹ La enfermedad parece

deberse a una excreción de cobre inadecuada a través de la bilis, lo cual provoca acúmulo de cantidades excesivas de cobre en la mayoría de los tejidos corporales. También está afectada la incorporación de cobre a la ceruloplasmina. La mayoría de los sujetos afectados ya han sufrido algunos síntomas de la enfermedad a los 15 años de edad, producto de disfunción neurológica o hepática. Aunque ha ocurrido que la enfermedad de Wilson tenga sus manifestaciones iniciales hasta los 30 años de edad, estos casos son excepcionales (El autor conoce un paciente que presentó hepatomegalia asintomática a los 62 años de edad). Las manifestaciones iniciales son atribuibles a disfunción hepática en el 40 por ciento de los casos. La afección hepática se manifiesta habitualmente como un padecimiento crónico caracterizado por fatiga, ictericia, telangiectasias, ascitis, edema, esplenomegalia y hemorragia por várices esofágicas. La asociación de anemia hemolítica es una de las claves para el diagnóstico. En ocasiones la afección hepática puede semejarse a una hepatitis aguda severa, causando la muerte en días o semanas. Las principales manifestaciones neurológicas incluyen temblores, rigidez, alteraciones en la marcha e incoordinación de movimientos, lenguaje incomprensible y cambios en la personalidad. También se han detectado casos de hipoparatiroidismo.⁶³

El signo patognomónico es el anillo de Kayser-Fleischer, que consiste en un anillo delgado, parduzco, que se encuentra en la periferia de la córnea. Aunque la pigmentación abarca habitualmente toda la circunferencia, puede estar localizada solamente en la parte superior o inferior. En etapas tempranas de la enfermedad puede requerirse de una lámpara de hendidura para detectar dicho anillo, que puede ser particularmente difícil de identificar en la exploración física rutinaria en pacientes con ojos de color café.

Al momento de la detección del padecimiento, por lo menos 50 por ciento de los enfermos tienen hepatoesplenomegalia y alteraciones moderadas en las pruebas de funcionamiento hepático. Dos hallazgos de laboratorio con carácter distintivo son la disminución o ausencia de ceruloplasmina sérica y el aumento en la excreción urinaria de cobre, desde el valor normal de menos de 50 $\mu\text{g}/\text{día}$ hasta niveles tan elevados como 1,000 $\mu\text{g}/\text{día}$. Hay un pequeño porcentaje de casos con enfermedad de Wilson que pueden tener niveles séricos de ceruloplasmina normales o excreción normal de cobre en orina y ausencia de anillo de Kayser-Fleischer. Es por ello recomendable que se evalúen siempre los tres factores, ya que por lo menos uno de ellos será anormal. En los casos problemáticos, el encontrar un exceso de cobre urinario después de la administración de 1,000 mg de penicilamina ayudará a establecer el diagnóstico.⁶⁴ Si persiste la duda, el estándar final puede ser un aumento en la concentración de cobre en el tejido hepático, aunque este resultado es concluyente solo si el paciente no tiene colestasis de larga evolución, que también puede aumentar la concentración hepática de cobre.

El tratamiento de la enfermedad de Wilson requiere de la administración de D-penicilamina, agente quelante que se une al cobre y promueve la excreción urinaria de 1,000 a 3,000 $\mu\text{g}/\text{día}$.⁶⁵ La dosis habitual es de 1 g/día. La mejoría clínica se acompaña de disminución de las reservas de cobre en los tejidos. El tratamiento con D-penicilamina se asocia con efectos colaterales importantes, sobre todo náusea y molestia abdominal que ocurren después de la ingesta del medicamento; entre los más serios están la leucopenia y la anemia, que pueden implicar en algunos casos la existencia de anemia aplásica. Un porcentaje pequeño de enfermos desarrolla síndrome nefrótico. Todos los individuos con enfermedad de Wilson tratados con el medicamento en cuestión deben ser vigilados estrechamente con análisis de orina y biometrías hemáticas, sobre todo durante los primeros meses del tratamiento. Debido a que la D-penicilamina es un antagonista de la piridoxina, deberán administrarse 50 mg de piridoxina por semana. Cuando la D-penicilamina no sea tolerada deberá considerarse el tratamiento con zinc oral. El zinc elemental puede administrarse en forma de acetato en una dosis total de 150 mg al día, en dosis divididas administradas cuando el estómago esté vacío. El tratamiento con zinc aumenta las pérdidas fecales de cobre e induce un balance negativo del metal en los pacientes con enfermedad de Wilson.⁶⁶ Sin embargo, el inicio de su acción es bastante tardío y se

desconocen los beneficios que el tratamiento a largo plazo pueda tener.

DEFICIENCIA DE GLOBULINA α_1 -ANTITRIPSINA

La deficiencia homocigota de globulina α_1 -antitripsina se relaciona con un síndrome raro en el cual existe cirrosis progresiva.⁶⁷ Aunque originalmente se describió en niños con cirrosis juvenil, también en adultos se ha reportado la combinación de deficiencia de esta proteína y cirrosis portal. Los adultos desarrollan además enfisema concomitante.⁶⁸ El diagnóstico de deficiencia de globulina α_1 -antitripsina debe sospecharse en todos los casos en los cuales sea difícil dilucidar la causa de una cirrosis hepática.

En las fases iniciales la mayoría de los enfermos tienen hepatomegalia moderada y alteraciones ligeras de la función hepática. La ausencia de globulina α_1 -antitripsina en la electroforesis de proteínas hace que el diagnóstico sea muy probable. La medición específica de sus niveles en sangre confirma el diagnóstico. Se han encontrado variantes genéticas que reflejan la existencia de por lo menos 25 diferentes alelos para el gen que controla la producción de la proteína.⁶⁹ El genotipo que habitualmente se relaciona con cirrosis y enfisema ha sido denominado inhibidor de proteasa tipo ZZ (PiZZ). Una sustitución de aminoácido en la variante Z de la proteína permite que las moléculas de α_1 -antitripsina polimericen dentro del hepatocito, alterando así la excreción de la proteína del hígado. En la biopsia pueden identificarse los cuerpos de inclusión PAS positivos (diastasa-resistentes) anormales y característicos que contienen globulina α_1 -antitripsina [ver figura 8]. Una proporción significativa de los pacientes homocigotos para PiZZ con enfermedad hepática crónica tienen también evidencia de infección por virus de la hepatitis B o C.⁷⁰



ESQUISTOSOMIASIS

La cirrosis secundaria e infestación por esquistosoma, rara en los Estados Unidos, es relativamente frecuente en el lejano oriente, Egipto y algunas zonas de Sudamérica.⁷¹ En la esquistosomiasis, los huevecillos depositados en las raíces portales desencadenan una reacción granulomatosa fibrótica que ocasionalmente causa fibrosis difusa periportal o a la llamada fibrosis en pipa. La manifestación inicial es generalmente la hemorragia de várices esofágicas; la exploración física mostrará hepatoesplenomegalia prominente. Rara vez se observan estigmas de hepatopatía crónica o de insuficiencia hepática. El tratamiento de la esquistosomiasis no siempre da buenos resultados, sobre todo en etapas avanzadas.⁷²

CIRROSIS RELACIONADA CON CORTOCIRCUITOS YEYUNO-ILEALES

En todos los pacientes sometidos a cortocircuitos yeyuno-ileales hay acumulo de grasa en el hígado durante el periodo de pérdida rápida de peso que sigue a la cirugía.⁷³ Un número reducido de enfermos desarrollará una hepatopatía progresiva que es indistinguible de la cirrosis alcohólica; generalmente hay hepatomegalia y la función hepática se va deteriorando progresivamente.^{74,75} Se desconoce la causa de esta grave complicación. Se ha informado

sobre un síndrome similar secundario a gastroplastía.⁷⁶ Aunque algunos comunicados indican que hay mejoría de la función hepática al someter a los sujetos a hiperalimentación parenteral, el único tratamiento efectivo es la reanastomosis del intestino o la corrección de la gastroplastía. Cuando este procedimiento no se efectúa rápidamente, el deterioro de la función hepática puede ser mortal.

HIGADO GRASO Y CIRROSIS

Aunque existen pocas evidencias que indican que el acúmulo de grasa en el hígado puede producir cirrosis, hay informes de un tipo idiopático de cirrosis relacionada con aumento en la grasa hepática.^{77,78} Esta cirrosis parece ser secundaria a una esteatohepatitis no alcohólica, padecimiento raro que es más frecuente en mujeres y se asocia con obesidad, hiperlipidemia y diabetes mellitus.⁷⁹ Con frecuencia estos pacientes tienen hepatomegalia considerable, pero las alteraciones funcionales son solamente discretas. Los estigmas de hpatopatías son comunes cuando se ha establecido la cirrosis, pero no en etapas más tempranas. Se desconocen los mecanismos de daño hepático, aunque la enfermedad parece comenzar por un mal control de la diabetes o por la reducción de peso demasiado rápida. La evolución es gradual y no existe un tratamiento específico disponible.

CIRROSIS CARDIACA

La cirrosis cardiaca se ha vuelto cada vez menos frecuente a partir de que se han podido corregir las valvulopatías mediante el remplazo con prótesis. El padecimiento se desarrolla después de años o décadas de insuficiencia cardiaca derecha severa o de insuficiencia tricuspídea. El cuadro histológico consiste en la cicatrización central con conexión entre venas centrales por tejido fibroso, así como la eventual formación de nódulos que frecuentemente contienen una triada portal. El hígado suele estar crecido y puede demostrarse reflujo hepatoyugular. El tratamiento de la cirrosis cardiaca implica la corrección de las alteraciones valvulares que le han dado origen.

Algunos enfermos con síndrome de Budd-Chiari (trombosis de las venas suprahepáticas) pueden sobrevivir al episodio agudo, desarrollando una cirrosis similar a la cardiaca.⁸⁰

CIRROSIS DIVERSAS

Puede presentarse cirrosis secundaria a exposición crónica a arsénico, methotrexate o a cantidades excesivas de vitamina A.⁸¹⁻⁸³ También puede ocurrir cirrosis después de una enfermedad de vías biliares prolongada, como la colangitis esclerosante, y como una complicación rara de la sarcoidosis hepática. Además, varios padecimientos exclusivos de la niñez pueden desarrollar cirrosis, los más comunes de éstos son la fibrosis quística, las enfermedades por depósitos de glucógeno, la atresia biliar y la fibrosis hepática congénita.⁸⁴⁻⁸⁷

Complicaciones de la cirrosis

VARICES

La hemorragia por várices es una de las complicaciones más graves de la cirrosis. La mortalidad durante el episodio agudo puede ser hasta de 60 a 70 por ciento.⁸⁸ Hay muchos factores relacionados con una cirrosis descompensada que incrementan este riesgo de por sí alto, incluyendo la debilidad generalizada, los defectos de la coagulación y la encefalopatía hepática. El tamaño de las várices correlaciona también con el riesgo de hemorragia.⁸⁹ La hemorragia recurrente, común en las dos semanas que siguen al episodio inicial, también contribuye a la gran mortalidad.

Cuando el paciente sobrevive más allá de seis semanas, el riesgo de hemorragia recurrente disminuye sustancialmente, acercándose al de los cirróticos que nunca han sangrado.⁹⁰ El sangrado por várices esofágicas se identifica mejor por medio de una endoscopia de la porción superior del tubo digestivo.

La escleroterapia, inyección de un agente esclerosante en las várices esofágicas, es el tratamiento de elección para el control inmediato de la hemorragia por várices. La escleroterapia también es eficaz para el control a largo plazo de la hemorragia recurrente, aunque el efecto de este tratamiento en la supervivencia aún es incierto.⁹¹⁻⁹³ El agente esclerosante causa inflamación necrosante severa de la pared esofágica, seguida de importante reacción fibrótica.⁹⁴ Las complicaciones son frecuentes, e incluyen dolor retroesternal, ulceración esofágica, hemorragia, derrame pleural y estenosis y perforación esofágicas. La ligadura esofágica es una variante de la escleroterapia semejante a la ligadura de las hemorroides y que se realiza con un endoscopio modificado. En tres estudios aleatorios, la ligadura de várices las obliteró con más rapidez que la escleroterapia, y fue tan eficaz como esta última para controlar la hemorragia. Este procedimiento también es eficaz en las várices esofágicas y puede usarse como una alternativa a la escleroterapia o cuando ésta no ha sido eficaz.⁹⁵⁻⁹⁷ Sin embargo, el uso del tubo exterior, que se emplea para facilitar la ligadura repetida rápida, se ha asociado con una incidencia excesiva de perforación esofágica, por lo que ha sido retirado del mercado por el fabricante. Esto impide el uso eficaz del tratamiento de ligadura para las várices esofágicas con sangrado activo.

La hemorragia por várices gástricas es menos frecuente en pacientes con cirrosis, pero más difícil de tratar en forma eficaz, excepto por cirugía.⁹⁸

Si la hemorragia persiste o recurre, la colocación de una sonda de Sengstaken-Blakemore podrá interrumpirla, cuando menos temporalmente, en más del 90 por ciento de los casos.⁹⁹ Muchas de las dificultades relacionadas con este recurso pueden ser evitadas si el paciente es vigilado en una unidad de cuidados intensivos. El procedimiento adecuado implica colocar la sonda a través de la nariz o la boca, inflar el balón gástrico con 250 o 300 ml. de aire y colocarlos ejerciendo presión contra la unión cardiesofágica. En muchos pacientes este medio por sí solo será suficiente para detener la hemorragia; cuando no sea así, debe inflarse el balón esofágico a una presión de 30 a 40 mm. Hg. Es conveniente colocar una sonda de succión nasogástrica por arriba del balón esofágico para prevenir el acúmulo de sangre y moco. Dado que la posibilidad de complicaciones por el uso de esta sonda aumenta en relación al tiempo en que el balón esofágico esté inflado, se deben hacer intentos por reducir su presión tras un periodo de 24 hrs.; si la hemorragia se ha detenido, la sonda podrá retirarse en otras 24 horas.

La vasopresina intrarterial puede reducir temporalmente e incluso detener la hemorragia; sin embargo, no mejora el índice de supervivencia y su administración requiere de procedimientos angiográficos especializados que rara vez están disponibles. La administración de vasopresina por infusión intravenosa continua a pacientes con hemorragia activa no parece ser efectiva.¹⁰⁰

La obliteración transhepática percutánea de las várices puede controlar una hemorragia varicosa activa en 70 por ciento de los casos; sin embargo, las recurrencias son muy frecuentes una vez que se ha terminado con el procedimiento.¹⁰¹

Las hemorragias recurrentes o continuas pueden ser indicación para realizar una derivación portosistémica. Esta cirugía mayor se relaciona con una mortalidad del 40 por ciento cuando se practica en forma urgente.¹⁰² Cuando el sangrado se detiene y la cirugía se puede realizar en forma electiva, la mortalidad se reduce sustancialmente. Aunque las derivaciones portosistémicas no mejoran la supervivencia, sí reducen los episodios de hemorragia en forma

satisfactoria. La complicación mayor de este tipo de cirugía es la insuficiencia hepática con encefalopatía intratable.¹⁰³ El procedimiento quirúrgico de elección será aquel con el cual el cirujano esté más familiarizado. Aunque las derivaciones grandes son más efectivas para prevenir nuevas hemorragias, las pequeñas se relacionan con una menor incidencia de insuficiencia y encefalopatía hepática; sin embargo, estas derivaciones tienen una mayor tendencia a trombosarse, lo cual causará nuevos episodios de hemorragia. Una derivación esplenorrenal distal con devascularización selectiva gastroesofágica concomitante, provee una descompresión selectiva de las várices esofágicas al mismo tiempo que mantiene el flujo sanguíneo mesentérico al hígado. La mayoría de los estudios demostraron que la incidencia de encefalopatía severa se reducía significativamente en los dos o tres años posteriores a la cirugía cuando se utilizaba la derivación esplenorrenal distal; ello comparándola con los métodos convencionales de derivación.¹⁰⁴⁻¹⁰⁶ Sin embargo, el procedimiento tiene una gran dificultad técnica, y sólo el tiempo mostrará si tiene ventajas a largo plazo.

Se han hecho trabajos comparando las derivaciones portocava de urgencia con la escleroterapia en pacientes con hepatopatía alcohólica muy descompensada y hemorragia activa de várices esofágicas.¹⁰⁷ Aunque los requerimientos transfusionales fueron inicialmente mayores en los enfermos sometidos a derivación, la recurrencia subsecuente de hemorragias fue mucho menor en esos pacientes que en los sometidos a escleroterapia. La incidencia de encefalopatía fue un poco mayor en los casos con derivación, pero los índices de supervivencia fueron semejantes para ambos grupos.

El propranolol produce reducciones sustanciales de la presión portal en pacientes con cirrosis, por lo que es de esperarse que disminuya el riesgo de hemorragia por várices esofágicas.¹⁰⁸ En un estudio se encontró una reducción notable en los episodios de resangrado y mejoría en la supervivencia a dos años cuando se administraba propranolol en una dosis suficiente como para reducir la frecuencia cardíaca en reposo en un 25 por ciento.¹⁰⁹ Sin embargo, otro trabajo no corroboró dicha disminución en los episodios de hemorragia utilizando dosis similares y se encontró además que el bloqueo beta producido por el propranolol hacía sumamente difícil la reanimación de los enfermos con hemorragia.¹¹⁰ En sujetos susceptibles, el medicamento puede además inducir el desarrollo de encefalopatía hepática.¹¹¹ Este medicamento parece ser menos eficaz que la escleroterapia para prevenir el sangrado recurrente por várices esofágicas.¹¹² Tanto la escleroterapia como el propranolol tienen efectos adversos significativos, y la elección de uno u otro tratamiento dependerá de la tolerancia y cumplimiento por parte del paciente.

La colocación de una derivación portosistémica intrahepática a través de la vía transyugular (conocida como procedimiento TIPS por sus siglas en inglés, n. del t.) se ha convertido en una técnica muy aceptada para el tratamiento de las várices esofágicas sangrantes.¹¹³ Este procedimiento crea una derivación quirúrgica, pero evita las complicaciones de la cirugía mayor. Sus beneficios y complicaciones a largo plazo se desconocen todavía. Parece razonable dejar esta forma de tratamiento a las instituciones que puedan reunir una experiencia de magnitud considerable y para los pacientes que sean malos candidatos para cirugía y refractarios a la escleroterapia.

Debido a que el primer episodio de hemorragia por várices puede tener una gran morbimortalidad, ha existido gran interés en relación con el tratamiento profiláctico de las várices esofágicas. Las derivaciones portosistémicas profilácticas disminuyen el sangrado recurrente, pero no aumentan la supervivencia.¹¹⁴ En varias instituciones se han realizado estudios sobre escleroterapia profiláctica con resultados contradictorios.¹¹⁵⁻¹¹⁸ En el estudio más extenso, que se limitó a pacientes alcohólicos, este procedimiento fue incluso dañino.¹¹⁹ La experiencia con los antagonistas beta adrenérgicos propranolol y nadolol ha sido alentadora porque ambos medicamentos parecen prevenir el primer episodio de hemorragia y reducir la mortalidad asociada con hemorragia en los pacientes con várices esofágicas moderadas o graves.¹²⁰ Si un paciente que se sabe tienen várices de gran tamaño está bien

motivado y tolera el medicamento, debe considerarse administrarle antagonistas beta adrenérgicos. El mononitrato-5 de isosorbide, un nitrato de acción prolongada, puede también ayudar a prevenir la primera hemorragia por várices.¹²¹ Sin embargo, este medicamento debe emplearse con precaución porque daña la función renal, en especial en pacientes con ascitis.¹²²

El tratamiento de las várices esofágicas incluye también el manejo de sostén habitual, con infusión de líquidos intravenosos para restablecer el volumen plasmático y el balance de electrolitos y administración de sangre. Cuando las alteraciones de la coagulación son importantes deberá administrarse también vitamina K por vía subcutánea, plasma fresco congelado y plaquetas.

ASCITIS

La ascitis es una secuela habitual en muchas formas de cirrosis, y puede ser detectada cuando se encuentra matidez cambiante o una onda líquida en la exploración abdominal. En ocasiones la ascitis debe sospecharse en pacientes con derrame pleural derecho.¹²³ Los factores que contribuyen a la formación de ascitis son la hipertensión porta, la disminución en la albúmina sérica con la consecuente pérdida de presión oncótica vascular e intersticial y la retención renal de sodio y agua.

Aunque la ascitis de origen infeccioso, pancreático o neoplásico no es frecuente, no deben olvidarse estas posibilidades porque el tratamiento y pronóstico son diferentes para cada situación.¹²⁴ Para excluir esas posibilidades debe obtenerse una muestra de líquido de ascitis por medio de una aguja delgada. La apariencia macroscópica del líquido puede sugerir una etiología poco habitual: por ejemplo, el líquido turbio sugiere una etiología infecciosa, el hemorrágico, un tumor, y el líquido lechoso, obstrucción linfática. Los estudios de laboratorio del líquido deben incluir citología diferencial, determinaciones de proteínas y amilasa, citología y cultivo. En la ascitis trasudativa secundaria a cirrosis, la cuenta total de proteínas es menor a 2.5 g/dl, la cuenta leucocitaria es menor a 300/mm³, la proporción de granulocitos es menor al 30 por ciento, la amilasa está en un nivel menor al sérico y tanto la citología como el cultivo son negativos. Alrededor del cinco por ciento de los pacientes con ascitis atribuible a cirrosis tienen una concentración total de proteínas mayor a 2.5 g/dl.

El tratamiento de la ascitis no complicada secundaria a cirrosis debe ser directo.¹²⁵ En primer lugar, deben suspenderse todos los medicamentos que inhiben la síntesis de prostaglandinas, ya que reducen la velocidad de filtración glomerular, la excreción urinaria basal de sodio y bloquean la respuesta natriurética a los diuréticos.^{126,127} La indometacina y la aspirina son los inhibidores de prostaglandinas más utilizados. Una vez que esos fármacos han sido suspendidos, debe instituirse la restricción de agua y sodio en la dieta. Aunque en medios hospitalarios puede mantenerse una restricción extrema de agua y sodio, tal medida no es generalmente necesaria, ya que no podrá ser mantenida en el hogar del enfermo. Una dieta en la que se limita el sodio a 2 g por día y el agua a 2,000 ml suele ser bien tolerada.¹²⁸ Cuando la restricción de sodio y el reposo no inducen diuresis, el diurético de elección será la espironolactona.¹²⁹ Setenta y cinco por ciento de los sujetos hospitalizados por ascitis mejoran sustancialmente con el simple uso de espironolactona. La eficacia de este medicamento en cirróticos con ascitis contrasta con su débil efecto en quienes tienen retención hídrica de otro origen. Dado que la espironolactona inhibe la acción de la aldosterona, tiende a prevenir la excreción renal de potasio (efecto farmacológico deseable en la cirrosis). Sin embargo, por esta razón el medicamento no es recomendable para enfermos con insuficiencia renal. El uso a largo plazo de dosis altas produce ginecomastia en 20 a 30 por ciento de los pacientes.

La espironolactona debe administrarse a una dosis inicial de 50 mg dos veces al día y puede incrementarse a 100 mg

dos veces al día a los dos a tres días si no ha producido diuresis. Aunque la espironolactona puede administrarse hasta a 400 mg/día o más, el medicamento se tolera poco en estas dosis. Por lo tanto, si con 100 mg dos veces al día no se obtiene una diuresis adecuada, es mejor añadir furosemide, 40 mg por la mañana. La dosis de furosemide puede aumentarse cada día 40 mg (en una dosis por la mañana) hasta lograr la diuresis. La mayoría de los pacientes comienza a responder antes de que se alcancen dosis de 120 a 160 mg de furosemide y 200 mg de espironolactona. El objetivo es lograr una diuresis adecuada con las menores dosis posibles.

La diuresis máxima del líquido de ascitis no debe exceder los 1,000 ml/día.¹³⁰ En base a ello, la pérdida ponderal en pacientes cirróticos no debe ser mayor a 0.5 a 1 kg/día. Una diuresis mayor conduce a la disminución peligrosa de los volúmenes intravascular e intracelular, especialmente en los individuos con edema periférico mínimo o ausente.

Entre las complicaciones del tratamiento diurético están las alteraciones electrolíticas severas, la encefalopatía, la uremia y la deshidratación. Estas son más comunes cuando la diuresis ha sido exagerada o cuando se ha continuado el tratamiento y el paciente ya estaba libre del exceso de líquido corporal.

En cerca del 5 por ciento de los casos no se logrará obtener una respuesta diurética a pesar de utilizar dosis máximas o dicha respuesta se logrará sacrificando la función renal. En tales enfermos deberá considerarse la posibilidad de colocar una derivación peritoneovenosa de LeVeen.¹³¹ Dicha derivación hace pasar el líquido de ascitis del peritoneo a la vena yugular interna por medio de un tubo subcutáneo que tiene una válvula de una sola vía. Comparado con el tratamiento médico aislado, la derivación peritoneovenosa permite una resolución más rápida de la ascitis, estancias hospitalarias más breves y recurrencia más tardía de la ascitis. Además, la ascitis refractaria puede resolverse con la aplicación de dicha derivación, aunque el procedimiento no parece alterar la supervivencia. Debido a que la mayoría de los pacientes continúan requiriendo de diuréticos, aunque a dosis menores, lo más probable es que la derivación ejerza su efecto benéfico aumentando el flujo renal.

En los pacientes con derivación pueden desarrollarse complicaciones graves, e incluso mortales, incluyendo infección bacteriana del peritoneo, coagulación intravascular diseminada y ruptura de várices esofágicas. Además, la derivación puede trombosarse y requerir un remplazo. La derivación no debe ser colocada en los enfermos que puedan ser controlados con restricción dietética y medicamentos; tampoco debe utilizarse cuando no se espera que la ascitis tenga una duración prolongada, como es el caso en episodios de hepatitis alcohólica o después de una cirugía de derivación portocava. En general, no se debe considerar que un individuo tiene ascitis refractaria hasta que ésta persista por varios meses. Finalmente, no hay motivo para colocar una derivación peritoneovenosa a menos que el sujeto esté incapacitado seriamente por la ascitis crónica.

La paracentesis de grandes volúmenes se ha vuelto un procedimiento popular para el tratamiento de pacientes con ascitis. En un estudio se realizaron con seguridad paracentesis de 4 a 6 L/día, con estancias hospitalarias más cortas y menos complicaciones que con el tratamiento diurético convencional.¹³² Estudios subsecuentes han demostrado que la administración de 40 g de albúmina por vía intravenosa después de cada procedimiento evita la insuficiencia renal y la hiponatremia inducidas por la paracentesis.¹³³ Por lo general los pacientes aceptan las paracentesis porque alivian sus molestias en forma importante. También proporcionan al médico líquido de ascitis para fines diagnósticos.

Se ha comparado la derivación peritoneovenosa con las paracentesis repetidas de grandes volúmenes para el tratamiento de la ascitis refractaria.¹³⁴ Ambos procedimientos fueron eficaces para aliviar la ascitis. La derivación permitió un control a más largo plazo, pero con frecuencia tuvo que remplazarse y no proporcionó ventajas de

supervivencia.

Se han realizado anastomosis portocava para el tratamiento de la ascitis refractaria, pero este procedimiento no puede ser recomendado mas que para casos extremos porque se asocia con una mortalidad y morbilidad muy elevadas. Por lo general es preferible recurrir a la derivación peritoneovenosa, que es más simple.

PERITONITIS BACTERIANA ESPONTANEA

Se desarrolla peritonitis bacteriana espontánea en el 10 a 25 porciento de los pacientes cirróticos que se vigilan en forma prospectiva por lo menos durante un año.^{135,136} Habitualmente la cirrosis se encuentra avanzada y activa, manifestada por encefalopatía hepática, várices esofágicas e ictericia marcada. La incidencia de peritonitis bacteriana espontánea es especialmente alta en pacientes con concentraciones de proteínas en el líquido de ascitis menores a 1.0 g/dl y de bilirrubinas séricas por arriba de 2.5 mg/dl. Estos hallazgos podrían explicar el mayor riesgo de infección del líquido de ascitis porque la actividad antibacteriana del líquido de ascitis, medida por actividad de opsoninas, es proporcional a la concentración de proteínas en el mismo. Se desconoce la patogenia exacta; se supone que existe siembra hematógena del líquido de ascitis, el cual funciona como un medio ideal de cultivo. La cirrosis indudablemente facilita el proceso permitiendo que los organismos entéricos penetren a la circulación venosa portal a través de las colaterales portosistémicas, evitando así el sistema reticuloendotelial del hígado.

El cuadro típico de peritonitis bacteriana se manifiesta por la presencia de fiebre, leucocitosis periférica, dolor abdominal, peristalsis disminuida o ausente y rebote. No todos los enfermos tienen estos datos, y algunos no tendrán ni siquiera uno de ellos. Por ello, se debe realizar un estudio de líquido de ascitis siempre que las condiciones de un cirrótico empeoren súbitamente.

El líquido de ascitis se verá turbio debido a la leucocitosis y a la proliferación bacteriana. Son comunes las cifras de leucocitos superiores a 1,000 células/mm³ con más del 85 porciento de granulocitos.¹³⁷ Prácticamente todos los casos tienen más de 300 leucocitos/mm³ y más de la mitad de estas células corresponderán a polimorfonucleares. Sin embargo, no todos los pacientes con leucocitosis en líquido de ascitis tienen peritonitis bacteriana. En la práctica es recomendable dar antibióticos a todos los individuos con un cuadro clínico sugerente de peritonitis y con una cifra de leucocitos en líquido de ascitis superior a 500 células/mm³.¹³⁸ El criterio diagnóstico definitivo es la demostración de bacterias, ya sea por medio de la tinción de Gram (una cuarta parte de los casos) o por medio de cultivo. Para maximizar la detección de los organismos infecciosos responsables deben inyectarse 5 ml de líquido de ascitis en botellas de hemocultivo aeróbico y anaeróbico al lado de la cama del paciente. Dos terceras partes de los agentes etiológicos son enterales, siendo *E. Coli* y *Klebsiella* los más comunes. Los neumococos y estreptococos son responsables de hasta el 20 porciento de los casos. En cerca de la mitad de los pacientes el hemocultivo es positivo para el mismo microorganismo encontrado en el líquido de ascitis.

La cefotaxima, administrada por vía intravenosa en dosis de 2 g cada seis horas, es el tratamiento inicial apropiado para los episodios de peritonitis bacteriana espontánea.¹⁴⁰ En los pacientes con insuficiencia renal la dosis se ajusta según sea necesario. Con este esquema se resuelve el 75 a 80 porciento de los episodios. Algunos requieren un cambio de esquema. Sin embargo, el 20 a 25 porciento de los pacientes fallecen antes de que la infección se resuelva. El tratamiento tiene la misma eficacia si se administra por cinco o por 10 días.¹⁴¹ Los pacientes deben ser vigilados en forma estrecha, reanalizando el líquido de ascitis por lo menos en una ocasión para asegurarse que se está tratando la infección en forma adecuada. A pesar de un tratamiento óptimo, 40 a 60 porciento de estos enfermos fallece; la mitad como consecuencia directa de la peritonitis, mientras que el resto por otras complicaciones de la hepatopatía.

El tratamiento a largo plazo con norfloxacin (400 mg/día) reduce la incidencia de peritonitis bacteriana espontánea recurrente atribuible a bacterias aeróbicas gram negativas y debe considerarse en los pacientes con alto riesgo de recurrencia.¹⁴²

SINDROME HEPATORRENAL

El síndrome hepatorenal se define como una insuficiencia renal funcional relacionada con cirrosis bien establecida y habitualmente descompensada. Cuando aparece, el síndrome hepatorenal generalmente tiene consecuencias mortales.¹⁴³ El paciente típico suele tener ictericia profunda, está prácticamente moribundo y tendrá además ascitis a tensión, hipoalbuminemia e hipoprotrombinemia, y encefalopatía. Conforme la hepatopatía progresa, los volúmenes urinarios y la excreción de sodio disminuyen y la creatinina y nitrógeno de urea (BUN) séricos aumentan antes de la muerte. Bajo estas circunstancias, podemos decir que la insuficiencia renal es uno más de los incidentes relacionados con una hepatopatía severa. Sin embargo, en 10 a 20 por ciento de los casos la hepatopatía puede estar razonablemente estable, por lo cual la insuficiencia renal aguda será la principal amenaza seria contra la vida del enfermo.

La patogenia del síndrome hepatorenal no ha sido bien aclarada; tanto la reducción en el flujo sanguíneo renal como en el índice de filtración glomerular pueden preceder a la insuficiencia renal manifiesta incluso por varios meses. Paradójicamente, estas alteraciones ocurren combinadas con un aumento en el volumen plasmático.¹⁴⁴ También ocurre un fenómeno llamado cortocircuito intrarrenal que se caracteriza por un incremento en el flujo a la médula renal a expensas de la corteza. Debido a que muchos pacientes presentan además hipotensión y no responden a agentes presores, se han implicado a falsos neuro-transmisores en la patogenia del síndrome hepatorenal.

Aunque hay muchos padecimientos que pueden afectar al mismo tiempo al hígado y el riñón, la historia del enfermo con oliguria, retención importante de sal y hepatopatía severa generalmente limita las posibilidades diagnósticas a dos: síndrome hepatorenal o azoemia prerrenal. Dado que estas dos alteraciones son indistinguibles desde el punto de vista clínico y de laboratorio, es indispensable que todos los enfermos sean tratados inicialmente como si tuvieran azoemia prerrenal.¹⁴⁵ Debe suspenderse la medicación antidurética, cualquier pérdida sanguínea debe ser remplazada y el plasma se expandirá por medio de soluciones salinas o glucosadas. Estas medidas deben ser vigiladas estrechamente con la medición de la presión venosa central, y deben ser suspendidas si no se obtiene diuresis a pesar de que la presión venosa central haya ascendido satisfactoriamente. Una vez que se ha descartado la presencia de azoemia prerrenal con dichas acciones, el tratamiento del síndrome hepatorenal debe basarse en medidas de apoyo básicamente conservadoras. Aunque es poco frecuente, puede haber una corrección del síndrome cuando la hepatopatía mejora.

Se han informado casos de corrección del síndrome hepatorenal después de la colocación de una derivación peritoneovenosa. Tal procedimiento debe considerarse en el pequeño grupo de pacientes en el que las manifestaciones de insuficiencia renal predominan sobre las de falla hepática; sin embargo no es raro que estos enfermos desarrollen complicaciones posiblemente mortales. Entre otras medidas que se han intentado sin algún beneficio están la derivación portocava de urgencia, los esteroides, la fenoxibenzamina, el metaraminol y la metildopa.

ENCEFALOPATIA HEPATICA

El diagnóstico de encefalopatía hepática se basa en la demostración de alteraciones mentales, asterixis y hedor hepático.¹⁴⁶ Este último consiste en un olor desagradable, como de frutas fermentadas, del aliento. La asterixis se refiere a la flexión irregular de las extremidades, fácilmente demostrable pidiéndole al paciente que sostenga su brazo horizontalmente con las manos extendidas a la altura de la cintura. El movimiento de aleteo producido por la pérdida intermitente del tono extensor es un rasgo diferencial de la encefalopatía hepática, aunque de hecho el signo puede encontrarse también en la uremia y en las neumopatías severas. Un electroencefalograma con ondas lentas y aplanadas confirma el diagnóstico.

La encefalopatía hepática puede ser clasificada a grandes rasgos en cuatro etapas: la primera consiste en agitación sin hallazgos físicos acompañantes; los sujetos en esta etapa suelen recibir por error sedantes que rápidamente profundizan la encefalopatía. En la segunda el paciente estará moderadamente confuso pero aún reactivo, pudiéndose detectar asterixis. En la tercera etapa, el enfermo estará estuporoso y prácticamente sin respuesta. En la cuarta, el individuo se encontrará en coma profundo. En la tercera y cuarta etapas puede no haber asterixis.

Es indudable que la causa de la encefalopatía es multifactorial. En el origen de este síndrome se ha implicado a las concentraciones elevadas de amonio en suero, a los ácidos grasos de cadena corta, a falsos neurotransmisores y a ciertos aminoácidos.¹⁴⁷ Además puede existir en la insuficiencia hepática una sustancia circulante que tiene propiedades semejantes a los agonistas benzodiacepínicos y que pueden potencializar la acción del ácido g-aminobutírico, contribuyendo a la encefalopatía hepática. Algunos pacientes con encefalopatía parecen responder a la administración de un antagonista del receptor de benzodiacepinas,¹⁴⁸ lo que apoya la hipótesis de que la sustancia semejante a las benzodiacepinas participa en este trastorno. A la patogenia contribuyen la derivación de sangre alrededor del hígado que ocurre como consecuencia de la hipertensión porta y el deterioro en la función hepática. También es cierto que el sistema nervioso central de los pacientes con cirrosis parece ser más sensible a los efectos sedantes de productos endógenos y de medicamentos exógenos.

En la mayoría de los casos es posible identificar algún factor presipitante de la encefalopatía hepática.¹⁴⁹ Entre los eventos causales están la hemorragia gastrointestinal, las alteraciones electrolíticas, los trastornos ácido-base, la hipoxia, la retención de CO₂, las infecciones y el uso inadecuado de diuréticos, sedantes y otros fármacos.

El aspecto más importante es la eliminación o corrección de la causa presipitante. Debe investigarse con cuidado sobre los antecedentes de ingesta de sedantes, que deberán suspenderse. Una vez que se han tomado dichas medidas, el tratamiento estándar de la encefalopatía hepática incluye restricción de las proteínas de la dieta y la administración de lactulosa y neomicina. El criterio habitual es limitar las proteínas a 40-60 g/día producirá desnutrición proteica.

El medicamento de elección es la lactulosa, disacárido que llega sin haber sido digerido al colon, en donde sufre degradación bacteriana a ácidos de dos o tres carbonos que reducen el pH intraluminal y producen diarrea; la dosis habitual es de 30 ml. tres o cuatro veces al día. No se conoce con certeza el mecanismo de acción de la lactulosa; aparentemente la reducción en el pH de las heces hace que el amonio sea reducido a su forma iónica (NH₄), que se absorbe poco y es excretada con la materia fecal.

Se ha demostrado que la lactulosa es tan eficaz como la neomicina en el tratamiento de la encefalopatía hepática crónica o recurrente. Cerca del 80 por ciento de los casos responde a uno de estos medicamentos.¹⁵⁰ En algunos pacientes la neomicina puede ser eficaz aun cuando la lactulosa no lo haya sido. La dosis habitual de neomicina es de 1 g. VO c/6 hrs., que puede ser aumentada hasta 12 g. por día. Aunque la absorción intestinal de neomicina es muy

pobre, se han publicado casos de ototoxicidad y daño renal; por ello, dado que la lactulosa es menos tóxica, debe ser intentada en primer lugar. Aunque desde el punto de vista teórico podría parecer que la neomicina interfiera con la lactulosa, la evidencia existente indica que ambos medicamentos pueden actuar en forma sinérgica.

Tanto la lactulosa como la neomicina son eficaces en la encefalopatía crónica o recurrente, sin embargo, sus efectos benéficos pueden no funcionar en la encefalopatía que acompaña a hepatopatías severas agudas. Algunos enfermos pueden desarrollar una encefalopatía crónica refractaria, que generalmente se debe a cortocircuitos portosistémicos.

LITIASIS VESICULAR

En la cirrosis se incrementa la incidencia de litiasis biliar, probablemente como resultado del aumento en la producción de bilirrubina secundaria a la anemia hemolítica crónica y al hiperesplenismo.¹⁵¹ Es por ello que siempre debe pensarse en la posibilidad de coledocolitiasis cuando encontremos a un paciente cirrótico con ictericia. Afortunadamente esta complicación es rara, porque el diagnóstico de dicha entidad puede ser sumamente difícil en un cirrótico descompensado. La ultrasonografía es un procedimiento simple que detecta con certeza la dilatación de los conductos biliares en un 90 por ciento de los casos.¹⁵² Este recurso se debe usar con premura siempre que se sospeche litiasis. La colangiografía intravenosa no tiene ninguna utilidad, ya que no se puede visualizar el colédoco en un sujeto con cirrosis e ictericia. Si es necesario descartar la litiasis biliar en forma concluyente deberá pensarse en la necesidad de una colangiografía percutánea o en una colangiografía endoscópica retrógrada.¹⁵³ A menos que la sospecha diagnóstica sea muy alta, siempre será recomendable evitar estos procedimientos.

ULCERA PEPTICA

Los pacientes cirróticos tienen una incidencia mayor de úlcera péptica que la población general. El diagnóstico deberá considerarse en todos los casos en los que exista dolor abdominal o hemorragia del aparato digestivo. Debido a la importancia de definir si el origen de una hemorragia son las várices esofágicas o una úlcera péptica, habitualmente es necesario realizar endoscopia en todo cirrótico que desarrolle hemorragia gastrointestinal de importancia.

HIPOXIA

La hipoxia es una complicación frecuente en enfermos con cirrosis avanzada, en los que no son raras las cifras de tensión de oxígeno (pO₂) de 60 a 70 mm Hg. La ascitis dificulta la ventilación y puede haber angiomas pulmonares responsables de cortocircuitos sanguíneos de derecha a izquierda.¹⁵⁴ Dado que muchos cirróticos fuman al mismo tiempo que beben, es común que haya cierto grado de neumopatía obstructiva complicando el cuadro.

DESNUTRICION

Casi todos los pacientes con enfermedad hepática avanzada tienen algún grado de desnutrición proteico-calórica. La desnutrición severa contribuye a la retención de sal y agua, a una respuesta inmunológica defectuosa y a recuperación más tardía de la función hepática. Debe realizarse una evaluación nutricional en todos los pacientes con hepatopatía avanzada, y administrarse suplementos nutricionales cuando estén indicados. Los suplementos a la nutrición pueden proporcionarse añadiendo fórmulas estándar enterales a la dieta, y en algunos pacientes graves pueden indicarse suplementos parenterales. Existen pocas evidencias de que las fórmulas enriquecidas con aminoácidos de cadena ramificada tengan alguna ventaja sobre las fórmulas con composición estándar de

aminoácidos, y las primeras son bastante más costosas. Por lo general los suplementos son bien tolerados, por vía oral o parenteral. Se espera con ellos un retorno más rápido a un balance positivo de nitrógeno y mejoría en la función hepática. No se ha demostrado mejoría convincente en la supervivencia.¹⁵⁵

CANCER PRIMARIO DEL HIGADO

El cáncer primario del hígado se desarrolla en cinco a 20 porciento de los pacientes con cirrosis. Si no es tratada, la enfermedad evoluciona hacia el deterioro con rapidez.

Trasplante

La gran disponibilidad del trasplante de hígado ha mejorado en forma importante el diagnóstico de casi todas las formas de hepatopatía terminal.^{156,157} Debido a que los porcentajes de supervivencia a uno y cinco años llegan a ser de 90 y 70 porciento, respectivamente, en varias instituciones, esta forma de tratamiento es muy aceptada. (Algunos pacientes han vivido más de 20 años después de un trasplante de hígado). Las únicas excepciones para ser candidato a este procedimiento son la presencia de otras enfermedades debilitantes y la mayoría de los padecimientos neoplásicos del hígado. La principal limitante de este procedimiento es la disponibilidad de órganos.

Bibliografía

1. Menghini G: Olte-second biopsy of the liver-problems of its clinical application. N Engl J Med 283:582, 1970
2. Reynolds TB, Ito S, Iwatsuki S: Measurement of portal pressure and its clinical application. Am J Med 49:649,1970
3. Viamonte MJr, Warren WD, Fomon JJ: Liver panangiography in the assessment of portal hypertension in liver cirrhosis. Radiol Clin North Am 8:147,1970
4. Kreel L: Radiology of the portal system. Gut 11:620, 1970
5. Trujillo NP: Peritoneoscopy and guided biopsy in the diagnosis of intraabdominal disease. Gastroenterology 71:1083,1976
6. Lieber CS: Pathogenesis and early diagnosis of alcoholic liver injury. N Engl J Med 298:888,1978
7. Rubin E, Lieber CS: Fatty liver, alcoholic hepatitis and cirrhosis produced by alcohol in primates. N Engl J Med 290:128, 1974

8. Lieber CS: Liver adaptation and injury in alcoholism. N Engl J Med 288:356,1973
9. Rubin E, Lieber CS: Alcohol-induced hepatic injury in nonalcoholic volunteers. N Engl J Med 278:869,1968
10. Reynolds TB, Hidemura R, Michel H, et al: Portal hypertension without cirrhosis in alcoholic liver disease. Ann Intern Med 70:497,1969
11. Helman RA, Temko MH, Nye SW, et al: Alcoholic hepatitis-natural history and evaluation of prednisolone therapy. Ann Intern Med 74:311,1971
12. Powell WJ Jr, Klatskin G: Duration of survival in patients with Laennec's cirrhosis: influence of alcohol withdrawal and possible effects of recent changes in general management of the disease. Am J Med 44:406, 1968
13. Mendenhall CL, Anderson S, Garcia-Pont P, et al: Short-term and long-term survival in patients with alcoholic hepatitis treated with oxandrolone and prednisolone. N Engl J Med 311:1464, 1984
14. Mendenhall CL, Moritz TE, Roselle GA, et al: A study of oral nutritional support with oxandrolone in malnourished patients with alcoholic hepatitis: results of a Department of Veterans Affairs cooperative study. Hepatology 17:564,1993
15. Porter HP, Simon FR, Pope CE, et al: Corticosteroid therapy in severe alcoholic hepatitis. N Engl J Med 284:1350, 1971
16. Campra JL, Hamlin EM, Kirshbaum RJ, et al: Prednisone therapy of acute alcoholic hepatitis: report of a controlled trial. Ann Intern Med 79:625, 1973
17. Lesesne HR, Bozymski EM, Fallon HJ: Treatment of alcoholic hepatitis with encephalopathy: comparison of prednisolone with caloric supplements. Gastroenterology 74:169,1978
18. Maddrey WC, Boitnott JK, Bedine MS, et al: Corticosteroid therapy of alcoholic hepatitis. Gastroenterology 75:193, 1978
19. Depew W, Boyer T, Omata M, et al: Double-blindcontrolled trial of prednisolone therapy in patients with severe acute alcoholic hepatitis and spontaneous encephalopathy. Gastroenterology 78:524,1980
20. Carithers RL Jr, Herlong HF, Diehl AM, et al: Methylprednisolone therapy in patients with severe alcoholic hepatitis. Ann Intern Med 110:685, 1989

21. Abdi W, Millan JC, Mezey E: Sampling variability on percutaneous liver biopsy. Arch Intern Med 139:667,1979
22. Davis GL, Czaja AJ: Prolonged steroid therapy for severe chronic active liver disease (CALD): a diminishing return? Gastroenterology 78:1153, 1980
23. Sherlock S, Scheuer PJ: The presentation and diagnosis of loopatients with primary biliary cirrhosis. N Engl J Med 289:674,1973
24. James SP, Hoofnagle JH, Strober W, et al: Primary biliary cirrhosis: a model autoimmune disease. Ann Intern Med 99:500,1983
25. Underhill J, Donaldson P, Bray G, et al: Susceptibility to primary biliary cirrhosis is associated with the HLA-DR8-DQB1.0402 haplotype. Hepatology 16:1404,1992
26. Hodgson SF, Dickson ER, Wahner HW, et al: Bone loss and reduced osteoblast function in primary biliary cirrhosis. Ann Intern Med 103:855, 1985
27. RollJ, Boyer JL, Barry D, et al: The prognostic importance of clinical and histologic features in asymptomatic and symptomatic primary biliary cirrhosis. N Engl J Med 308:1,1983
28. Beswick DR, Klatskin G, Boyer JL: Asymptomatic primary biliary cirrhosis: a progress report on long-term follow-up and natural history .Gastroenterology 89:267, 1985
29. Balasubramaniam K, Grambsch PM, Wiesner RH, et al: Diffiinished survival in asymptomatic primary biliary cirrhosis: a prospective study. Gastroenterology 98:1567,1990
30. Mitchison HC, Bassendine MF, Malcolm AJ, et al: A pilot, doubleblind, controlled 1-year trial of prednisolone treatment in primarybiliary cirrhosis: hepatic improvement but greater bone loss.Hepatology 10:420,1989
31. Heathcote J, Ross A, Sherlock S: A prospective controlled trial of azathioprine in primary biliary cirrhosis. Gastroenterology 70:656, 1976
32. Christensen E, Neuberger J, Crowe J, et al: Beneficial effect of azathioprine and prediction of prognosis in primary biliary cirrhosis: final results of an intrnational trial. Gastroenterology 89:1084,1985

33. Epstein O, Jain S, Lee RG, et al: D-Penicillamine treatment improves survival in primary biliary cirrhosis. *Lancet* 1:1275,1981
34. Matloff DS, Alpert E, Resnick R, et al: A prospective trial of D-penicillamine in primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med* 306:319,1982
35. Dickson ER, Fleming TR, Wiesner RH, et al: Trial of penicillamine in advanced primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med* 312:1011, 1985
36. Bodenheimer HC Jr, Schaffner F, Stemlieb I, et al: A prospective clinical trial of D-penicillamine in the treatment of primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 5:1139, 1985
37. Neuberger J, Christensen E, Portmann B, et al: Double blind controlled trial of D-penicillamine in patients with primary biliary cirrhosis. *Gut* 26:114, 1985
38. Bodenheimer H Jr, Schaffner F, Pezzulo J: A randomized doubleblind trial of colchicine in primary biliary cirrhosis (abstr). *Hepatology* 5:968,1985
39. Kaplan MM, Alling DW, Wolfe HJ, et al: Colchicine is effective in the treatment of primary biliary cirrhosis (abstr). *Hepatology* 5:967, 1985
40. Wiesner RH, Ludwig J, Lindor KD, et al: A controlled trial of cyclosporine in the treatment of primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med* 322:1419,1990
41. Lombard M, Portmann B, Neuberger J, et al: Cyclosporin A treatment in primary biliary cirrhosis: results of a long-term placebo controlled trial. *Gastroenterology* 104:519,1993
42. Poupon RE, Balkau B, Eschwege E, et al: A multi-center, controlled trial of ursodiol for the treatment of primary biliary cirrhosis. UDCA-PBC Study Group. *N Engl J Med* 324:1548,1991
43. Ghent CN, Carruthers SG: Treatment of pruritus in primary biliary cirrhosis with rifampin: results of a double-blind, crossover, randomized trial. *Gastroenterology* 94:488,1988

44. Reed JS, Meredith SC, Nemchausky BA, et al: Bone disease in primary biliary cirrhosis: reversal of osteomalacia with oral 25-hydroxyvitamin D. *Gastroenterology* 78:512, 1980
45. Matloff DS, Kaplan MM, Neer RM, et al: Osteoporosis in primary biliary cirrhosis: effects of 25-hydroxyvitamin D3 treatment. *Gastroenterology* 83:97,1982
46. Finch SC, Finch CA: Idiopathic hemochromatosis, an iron storage disease. *Medicine (Baltimore)* 34:381, 1955
47. Eciwards CQ, Griffen LM, Dadone MM, et al: Mapping the locus for hereditary hemochromatosis: localization between HLA-B and HLA-A. *Am J Hum Genet* 38:805,1986
48. Edwards CQ: Early detection of hereditary hemochromatosis (editorial). *Ann Intern Med* 101:707,1984
49. Stocks AE, Powell LW: Pituitary function in idiopathic haemochromatosis and cirrhosis of the liver. *Lancet* 2:298,1972
50. Serum-ferritin (editorial). *Lancet* 1:533, 1979
51. Howard JM, Ghent CN, Carey LS, et al: Diagnostic efficacy of hepatic computed tomography in the detection of body iron overload. *Gastroenterology* 84:209,1983
52. Johnson CD: Magnetic resonance imaging of the liver: current clinical applications. *Mayo Clin Proc* 68:147,1993
53. Edwards CQ, Griffen LM, Goldgar D, et al: Prevalence of hemochromatosis among 11,065 presumably healthy blood donors. *N Engl J Med* 318:1355, 1988
54. Crawford DH, Halliday JW, Summers KM, et al: Concordance of iron storage in siblings with genetic hemochromatosis: evidence for a predominantly genetic effect on iron storage. *Hepatology* 17:833,1993
55. Kent G, Popper H: Liver biopsy in diagnosis of hemochromatosis. *Am J Med* 44:837,1968
56. Ludwig J, Batts KP, Moyer TP, et al: Liver biopsy diagnosis of homozygous hemochromatosis: a diagnostic algorithm. *Mayo Clin Proc* 68:263,1993

57. Williams R, Smith PM, Spicer EJF, et al: Venesection therapy in idiopathic haemochromatosis--an analysis of 40 treated and 18 untreated patients. *Q J Med* 38:1, 1969
58. Niederau C, Fischer R, Sonnenberg A, et al: survival and causes of death in cirrhotic and in noncirrhotic patients with primary hemochromatosis. *N Engl J Med* 313:1256, 1985
59. Propper RD, Cooper B, Rufo RR, et al: Continuous subcutaneous administration of deferoxamine in patients with iron overload. *N Engl J Med* 297:418, 1977
60. Strickland GT, Leu M: Wilson's disease--clinical and laboratory manifestations in 40 patients. *Medicine (Baltimore)* 54:113, 1975
61. Chelly J, Monaco AP: Cloning the Wilson disease gene. *Nature Genetics* 5:317, 1993
62. Walshe JM: Wilson's disease presenting with features of hepatic dysfunction: a clinical analysis of eighty-seven patients. *Q J Med* 70:253, 1989
63. Carpenter TO, Carnes DL, Anast CS: Hypoparathyroidism in Wilson's disease. *N Engl J Med* 309:873, 1983
64. Martins da Costa C, Baldwin D, Portmann B, et al: Value of urinary copper excretion after penicillamine challenge in the diagnosis of Wilson's disease. *Hepatology* 15:609, 1992
65. Deiss A, Lynch RE, Lee GR, et al: Long-term therapy of Wilson's disease. *Ann Intern Med* 75:57, 1971
66. Brewer GJ, Hill GM, Prasad AS, et al: Oral zinc therapy for Wilson's disease. *Ann Intern Med* 99:314, 1983
67. Erickson S, Carlson J, Velez R: Risk of cirrhosis and primary liver cancer in α_1 -antitrypsin deficiency. *N Engl J Med* 314:736, 1986
68. Palmer PE, Wolfe HJ, Gherardi GJ: Hepatic changes in adult α_1 -antitrypsin deficiency. *Gastroenterology* 65:284, 1973
69. α_1 -antitrypsin, Z, and the liver (editorial). *Lancet* 340:402, 1992

70. Propst T, Propst A, Dietze O, et al: High prevalence of viral infection in adults with homozygous and heterozygous α_1 -antitrypsin deficiency and chronic liver disease. *Ann Intern Med* 117:641,1992
71. Warren Ks, Rebou[varsigma]as G, Baptista AG: Ammonia metabolism and hepatic coma in hepatosplenic schistosomiasis: patients studied before and after portacaval shunt. *Ann Intern Med* 62:1113, 1965
72. Jordan P: Factors affecting results of chemotherapy in schistosomiasis. *Ann NY Acad Sci* 160:602, 1969
73. Holzbach RT, Wieland RG, Lieber Cs, et al: Hepatic lipid in morbid obesity: assessment at and subsequent to jejunoileal bypass. *N Engl J Med* 290:296, 1974
74. Andrassy RJ, Haff RC, Lobritz RW: Liver failure after jejunoileal shunt. *Arch surg* 110:332, 1975
75. McGill DB, Humpherys SR, Baggenstoss AH, et al: Cirrhosis and death after jejunoileal shunt. *Gastroenterology* 63:872, 1972
76. Hamilton DL, Vest TK, Brown Bs, et al: Liver injury with alcoholiclike hyalin after gastroplasty for morbid obesity. *Gastroenterology* 85:722, 1983
77. Adler M, Schaffner F: Fatty liver hepatitis and cirrhosis in obese patients. *Am J Med* 67:811, 1979
78. Miller DJ, Ishimaru H, Klatskin G: Non-alcoholic liver disease mimicking alcoholic hepatitis and cirrhosis (abstr). *Gastroenterology* 77:A27,1979
79. Powell EE, Cooksley WG, Hanson R, et al: The natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a follow-up study of forty-two patients for up to 21 years. *Hepatology* 11:74, 1990
80. Mitchell MC, Boitnott JK, Kaufman S, et al: Budd-Chiari syndrome: etiology, diagnosis and management. *Medicine (Baltimore)* 61:199, 1982
81. Morris Js, Schmid M, Newman S, et al: Arsenic and non-cirrhotic portal hypertension. *Gastroenterology* 66:86,1974

82. Russell RM, Boyer JL, Bagheri A, et al: Hepatic injury from chronic hypervitaminosis A resulting in portal hypertension and ascites. *N Engl J Med* 291:435, 1974
83. Dahl MGC, Gregory MM, Scheuer PJ: Methotrexate hepatotoxicity in psoriasis-comparison of different dose regimens. *Br Med J* 1:654, 1972
84. Stern RC, Stevens DP, Boat TF, et al: symptomatic hepatic disease in cystic fibrosis: incidence, course and outcome of portal systemic shunting. *Gastroenterology* 70:645, 1976
85. Thaler MM, Gellis SS: studies in neonatal hepatitis and biliary atresia: m. Progression and regression of cirrhosis in biliary atresia. *Am J Dis Child* 116:271, 1968
86. Kerr DN, Okonkwo S, Choa RG: Congenital hepatic fibrosis: the long-term prognosis. *Gut* 19:514, 1978
87. Talente GM, Coleman RA, Alter C, et al: Glycogen storage disease in adults. *Ann Intern Med* 120:218, 1994
88. Baker LA, Smith C, Lieberman G: The natural history of esophageal varices: a study of 115 cirrhotic patients in whom varices were diagnosed prior to bleeding. *Am J Med* 26:228, 1959
89. Lebrec D, De Fleury P, Rueff B, et al: Portal hypertension, size of esophageal varices, and risk of gastrointestinal bleeding in alcoholic cirrhosis. *Gastroenterology* 79:1139, 1980
90. Smith JL, Graham DY: Variceal hemorrhage: a critical evaluation of survival analysis. *Gastroenterology* 82:968, 1982
91. Terblanche J, Bornman PC, Kahn D, et al: Failure of repeated injection sclerotherapy to improve long-term survival after oesophageal variceal bleeding: a five-year prospective controlled clinical trial. *Lancet* 2:1328, 1983
92. Sclerotherapy after first variceal hemorrhage in cirrhosis: a randomized multicenter trial. The Copenhagen Esophageal Varices Sclerotherapy Project. *N Engl J Med* 311:1594, 1984
93. Westaby D, MacDougall BR, Williams R: Improved survival following injection sclerotherapy for esophageal varices: final analysis of a controlled trial. *Hepatology* 5:827, 1985

94. Ayres SJ, Goff JS, Warren GH: Endoscopic sclerotherapy for bleeding esophageal varices: effects and complications. *Ann Intern Med* 98:900,1983
95. Stiegmann GV, Goff JS, Michaletz-Onody P A, et al: Endoscopic sclerotherapy as compared with endoscopic ligation for bleeding esophageal varices. *N Engl J Med* 326:1527,1992
96. Gimson AES, Ramage JK, Panos MZ, et al: Randomised trial of variceal banding ligation versus injection sclerotherapy for bleeding oesophageal varices. *Lancet* 342:391,1993
97. Laine L, El-Newihi HM, Migikovsky B, et al: Endoscopic ligation compared with sclerotherapy for the treatment of bleeding esophageal varices. *Ann Intern Med* 119:1, 1993
98. Sarin SK, Lahoti D, Saxena SP, et al: Prevalence, classification and natural history of gastric varices: a long-term follow-up study in 568 portal hypertension patients. *Hepatology* 16:1343, 1992
99. Pitcher JL: safety and effectiveness of the modified Sengstaken Blakemore tube: a prospective study. *Gastroenterology* 61:291,1971
100. Fogel MR, Knauer CM, Andres LL, et al: Continuous intravenous vasopressin in active upper gastrointestinal bleeding: a placebocontrolled trial. *Ann Intern Med* 96:565,1982
101. Benner KG, Keeffe EB, Keller FS, et al: Clinical outcome after percutaneous transhepatic obliteration of esophageal varices. *Gastroenterology* 85:146,1983
102. Malt RA: Portasystemic venous shunts (pts 1 and 2). *N Engl J Med* 295:24,80,1976
103. Jackson FC, Perrin EB, Felix WR, et al: A clinical investigation of the portacaval shunt: V. survival analysis of the therapeutic operation. *Ann surg* 174:672,1971
104. Galambos JT, Warren WD, Rudman D, et al: Selective and total shunts in the treatment of bleeding varices. *N Engl J Med* 295:1089, 1976
105. Conn HO, Resnick RH, Grace ND, et al: Distal splenorenal shunt vs. portal-systemic shunt: current status of a controlled trial. *Hepatology* 1:151,1981

106. Langer B, Taylor BR, Mackenzie DR, et al: Further report of a prospective randomized trial comparing distal splenorenal shunt with end-to-side portacaval shunt: an analysis of encephalopathy, survival, and quality of life. *Gastroenterology* 88:424,1985
107. Cello JP, Grendell JH, Crass RA, et al: Endoscopic sclerotherapy versus portacaval shunt in patients with severe cirrhosis and variceal hemorrhage. *N Engl J Med* 311:1589, 1984
108. LeBrec D, Hillon P, Muñoz C, et al: The effect of propranolol on portal hypertension in patients with cirrhosis: a hemodynamic study. *Hepatology* 2:523,1982
109. LeBrec D, Poynard T, Bemuau J, et al: A randomized controlled study of propranolol for prevention of recurrent gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis: a final report. *Hepatology* 4:355, 1984
110. Burroughs AK, Jenkins WJ, Sherlock S, et al: Controlled trial of propranolol for the prevention of recurrent variceal hemorrhage in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 309:1539,1983
111. Tarver D, Walt RP, Dunk AH, et al: Precipitation of hepatic encephalopathy by propranolol in cirrhosis. *Br Med J* 287:585, 1983
112. Dasarathy S, Dwivedi M, Bhargava DK, et al: A prospective randomized trial comparing repeated endoscopic sclerotherapy and propranolol in decompensated (child class B and C) cirrhotic patients. *Hepatology* 16:89,1992
113. Conn HO: Transjugular intrahepatic portal-systemic shunts: the state of the art. *Hepatology* 17:148, 1993
114. Conn HO, Lindenmuth WW, May CJ, et al: Prophylactic portacaval anastomosis: a tale of two studies. *Medicine (Baltimore)* 51:27,1972
115. Paquet KJ: Prophylactic endoscopic sclerosing treatment of the esophageal wall in varices-a prospective controlled randomized trial. *Endoscopy* 14:4,1982
116. Witzel L, Wolbergs E, Merki H: Prophylactic endoscopic sclerotherapy of oesophageal varices: a prospective controlled study. *Lancet* 1:773, 1985

117. Santangelo WC, Dueno MI, Estes BL, et al: Prophylactic sclerotherapy of large esophageal varices. *N Engl J Med* 318:814,1988
118. Piai G, Cipolletta L, Claar M, et al: Prophylactic sclerotherapy of high-risk esophageal varices: results of a multicentric prospective controlled trial. *Hepatology* 8:1495,1988
119. Prophylactic sclerotherapy for esophageal varices in men with alcoholic liver disease: a randomized, single-blind, multicenter clinical trial. The Veterans Affairs Cooperative Variceal Sclerotherapy Group. *N Engl J Med* 324:1779,1991
120. Poynard T, Cales P, Pasta L, et al: Beta-adrenergic-antagonist drugs in the prevention of gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis and esophageal varices: an analysis of data and prognostic factors in 589 patients from four randomized clinical trials. Francoitalian Multicenter study Group. *N Engl J Med* 324:1532, 1991
121. Angelico M, Carli L, Piat C, et al: Isosorbide-5-mononitrate versus propranolol in the prevention of first bleeding in cirrhosis. *Gastroenterology* 104:1460,1993
122. Salmeron JM, Ruiz del Arbol L, Gines A, et al: Renal effects of acute isosorbide-5-mononitrate administration in cirrhosis. *Hepatology* 17:800,1993
123. Rubinstein D, McInnes IE, Dudley FJ: Hepatic hydrothorax in the absence of clinical asdtes: diagnosis and management. *Gastroenterology* 88:188, 1985
124. Cabot RC: The causes of ascites: a study of five thousand cases. *Am J Med Sd* 143:1,1912
125. Runyon BA: Care of patients with ascites. *N Engl J Med* 330:337,1994
126. Mirouze D, Zipser RD, Reynolds TB: Effect of inhibitors of prostaglandin synthesis on induced diuresis in cirrhosis. *Hepatology* 3:50,1983
127. Wong F, Massie D, Hsu P, et al: Indomethacin-induced renal dysfunction in patients with well-compensated cirrhosis. *Gastroenterology* 104:869,1993
128. Reynolds TB, Lieberman FL, Goodman AR: Advantages of treatment of asdtes without sodium restriction and without complete removal of excess fluid. *Gut* 19:549,1978

129. Gregory PB, Broekelschen PH, Hill MD, et al: Complications of diuresis in the alcoholic patient with ascites: a controlled trial. *Gastroenterology* 73:534,1977
130. Shear L, Ching S, Gabuzda GJ: Compartmentalization of ascites and edema in patients with hepatic cirrhosis. *N Engl J Med* 282:1391,1970
131. Stanley MM, Ochi S, Lee KK, et al: Peritoneovenous shunting as compared with medical treatment in patients with alcoholic cirrhosis and massive ascites. Veterans Administration Cooperative study on Treatment of Alcoholic Cirrhosis with Ascites. *N Engl J Med* 321:1632,1989
132. Gines P, Arroyo V, Quintero E, et al: Comparison of paracentesis and diuretics in the treatment of cirrhotics with tense ascites: results of a randomized study. *Gastroenterology* 93:234,1987
133. Gines P, Tito L, Arroyo V, et al: Randomized comparative study of therapeutic paracentesis with and without intravenous albumin in cirrhosis. *Gastroenterology* 94:1493, 1988
134. Gines P, Arroyo V, Vargas V, et al: Paracentesis with intravenous infusion of albumin as compared with peritoneovenous shunting in cirrhosis with refractory ascites. *N Engl J Med* 325:829,1991
135. Llach J, Rimola A, Navasa M, et al: Incidence and predictive factors of first episode of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis with ascites: relevance of ascitic fluid protein concentration. *Hepatology* 16:724,1992
136. Andreu M, Sola R, sitges-Serra A, et al: Risk factors for spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients with ascites. *Gastroenterology* 104:1133,1993
137. Weinstein MP, Iannini PB, stratton CW, et al: Spontaneous bacterial peritonitis: a review of 28 cases with emphasis on improved survival and factors influencing prognosis. *Am J Med* 64:592,1978
138. Conn HO: spontaneous bacterial peritonitis: multiple revisitations (editorial). *Gastroenterology* 70:455,1976
139. Runyon BA, Umland ET, Merlin T: Inoculation of blood culture bottles with ascitic fluid. *Arch Intern Med* 147:73,1987

140. Toledo C, Salmeron JM, Rimola A, et al: Spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: predictive factors of infection resolution and survival in patients treated with cefotaxime. *Hepatology* 17:251, 1993
141. Runyon BA, McHutchison JG, Antillon MR, et al: short-course versus long-course antibiotic treatment of spontaneous bacterial peritonitis: a randomized controlled study of 100 patients. *Gastroenterology* 100:1737,1991
142. Gines P, Rimola A, Planas R, et al: Norfloxacin prevents spontaneous bacterial peritonitis recurrence in cirrhosis: results of a doubleblind, placebo-controlled trial. *Hepatology* 12:716,1990
143. Baldus WP, Feichter RN, summerskill WH: The kidney in cirrhosis: I. Clinical and biochemical features of azotemia in hepatic failure. *Ann Intern Med* 60:353,1964
144. McCloy RM, Baldus WP , Tauxe WN, et al: Plasma volume and renal circulatory function in cirrhosis. *Ann Intern Med* 66:307,1967
145. Conn HO: A rational approach to the hepatorenal syndrome. *Gas-troenterology* 65:321, 1973
146. Adams RD, Foley JM: The neurological disorder associated with liver disease. *Metabolic and Toxic Diseases of the Nervous system*. Williams & Wilkins, Baltimore, 1953, p 198
147. Fraser CL, Arieff AI: Hepatic encephalopathy. *N Engl J Med* 313:865, 1985
148. Pomier-Layrargues G, Giguere JF, Lavoie J, et al: Flumazenil in cirrhotic patients in hepatic coma: a randomized double-blind placebo-controlled crossover trial. *epatology* 19:32,1994
149. Stormont JM, Mackie JE, Davidson CS: Observations on antibiotics in the treatment of hepatic coma and on factors contributing to prognosis. *N Engl J Med* 259:1145, 1958
150. Conn HO, Leevy CM, Vlahcevic ZR, et al: Comparison of lactulose and neomycin in the treatment of chronic portal-systemic encephalopathy: a double-blind controlled trial. *Gastroenterology* 72:573,1977
151. Nicholas P, Rinaudo P A, Conn HO: Increased incidence of choleli-thiasis in Laennec's cirrhosis: a postmortem evaluation of pathogenesis. *Gastroenterology* 63:112, 1972

152. Lapis JL, Orlando RC, Mittelstaedt CA, et al: Ultrasonography in the diagnosis of obstructive jaundice. *Ann Intern Med* 89:61,1978
153. Elias E, Hamlyn AN, Jain S, et al: A randomized trial of percutaneous transhepatic cholangiography with the Chiba needle versus endoscopic retrograde cholangiography for bile duct visualization in jaundice. *Gastroenterology* 71:439, 1976
154. Robin ED, Hom B, Goris ML, et al: Detection, quantitation and pathophysiology of lung "spiders." *Trans Assoc Am Physicians* 88:202, 1975
155. Nompleggi DJ, Bonkovsky HL: Nutritional supplementation in chronic liver disease: an analytical review. *Hepatology* 19:518, 1994
156. Starzl TE, Demetris AJ, Van Thiel D: Liver transplantation (first of two parts). *N Engl J Med* 321:1014,1989
157. Starzl TE, Demetris AJ, Van Thiel D: Liver transplantation (second of two parts). *N Engl J Med* 321:1092,1989

Figuras



Figura 1 Cirrosis alcohólica: biopsia Cirrosis alcohólica en el hígado de un hombre de 58 años. Se observa distorsión con tejido cicatricial (flechas) que se distribuye en el parénquima y forma pequeños nódulos de regeneración.

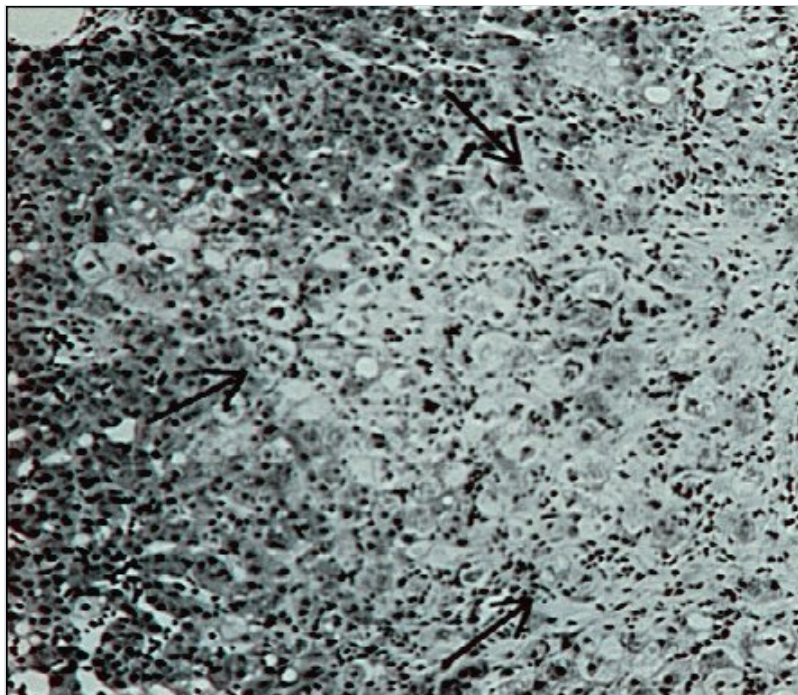


Figura 3a Hepatitis alcohólica: biopsia Material de biopsia hepática de un hombre de 34 años con una historia de siete años de ingesta alcohólica intensa (a) en la que se demuestra una zona de fibrosis, células hepáticas hinchadas e inflamación (flechas). Una mayor ampliación (b) muestra la infiltración hialina alcohólica típica (flecha gruesa) y la reacción inflamatoria con células polimorfonucleares (flecha delgadas), datos característicos de la hepatitis alcohólica.

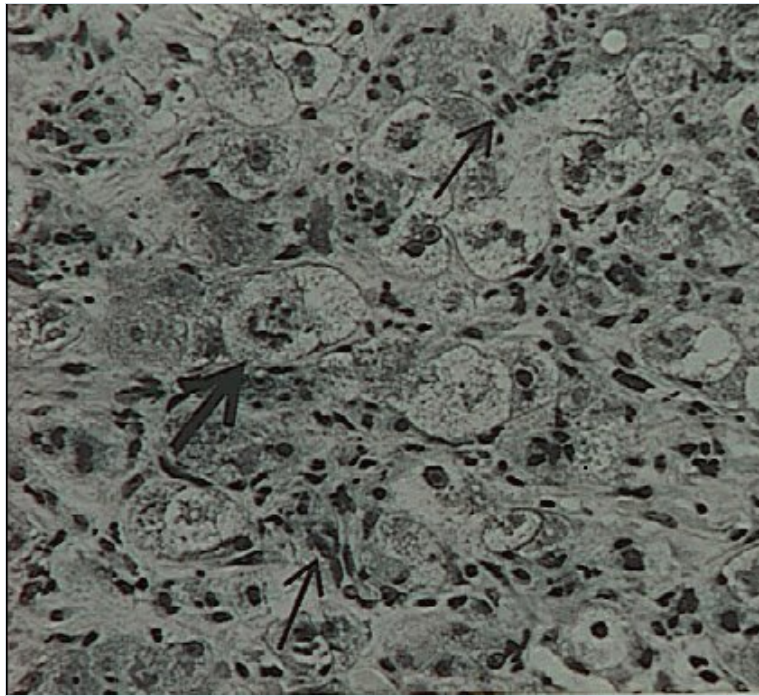


Figura 3b Hepatitis alcohólica: biopsia Material de biopsia hepática de un hombre de 34 años con una historia de siete años de ingesta alcohólica intensa (a) en la que se demuestra una zona de fibrosis, células hepáticas hinchadas e inflamación (flechas). Una mayor ampliación (b) muestra la infiltración hialina alcohólica típica (flecha gruesa) y la reacción inflamatoria con células polimorfonucleares (flecha delgadas), datos característicos de la hepatitis alcohólica.

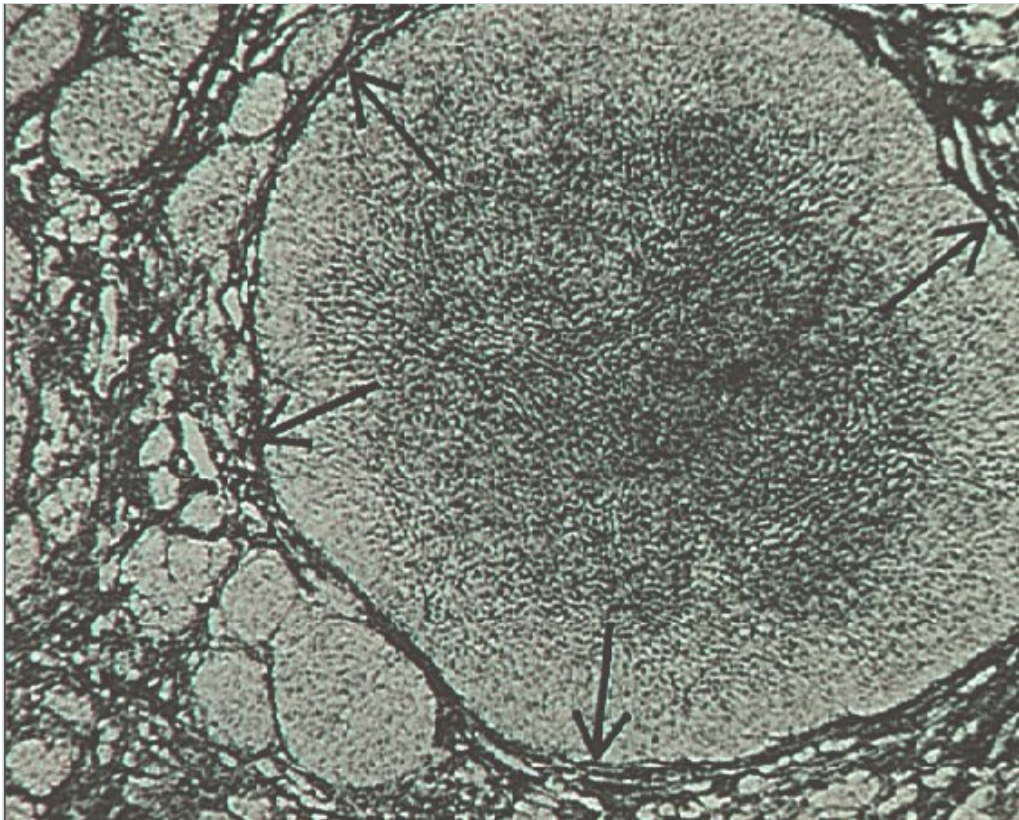


Figura 4 Cirrosis posnecrótica: biopsia Al realizársele esplenectomía, un hombre de 29 años también fue sometido a biopsia hepática. El hígado era pequeño con nodulaciones grandes, y el bazo era enorme. Los hallazgos microscópicos corresponden a una cirrosis posnecrótica: nódulos hepáticos de tamaño variable que están rodeados por bandas de tejido fibroso cicatricial (flechas).



Figura 5 Cirrosis biliar primaria Esta paciente con cirrosis biliar primaria avanzada presenta xantelasma, un hallazgo común.

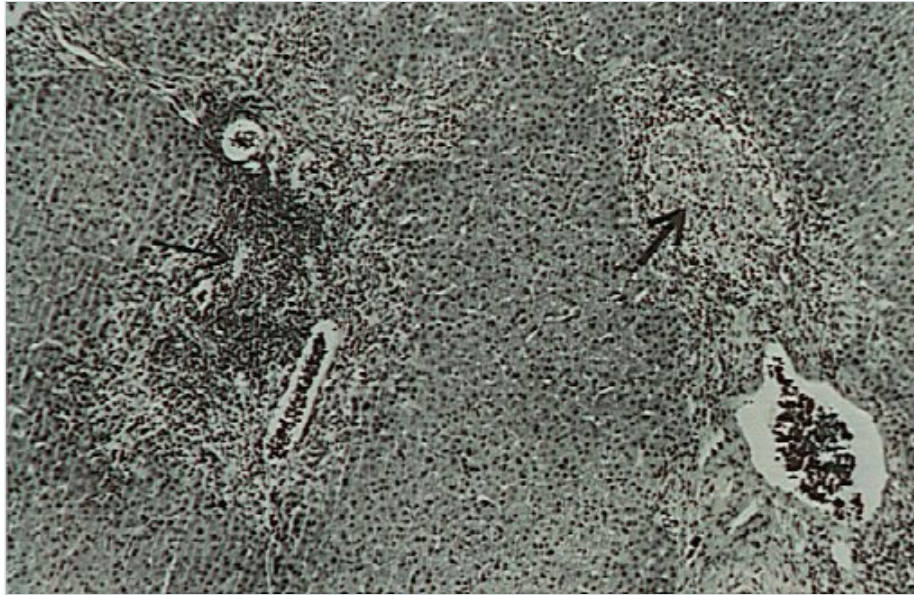


Figura 6 Cirrosis biliar primaria: biopsia Una reacción inflamatoria portal intensa (flecha delgada) y la presencia de granulomas en espacios porta (flecha gruesa) caracterizan a la cirrosis biliar primaria en el hígado de una mujer de 29 años que fue sometida a colecistectomía.

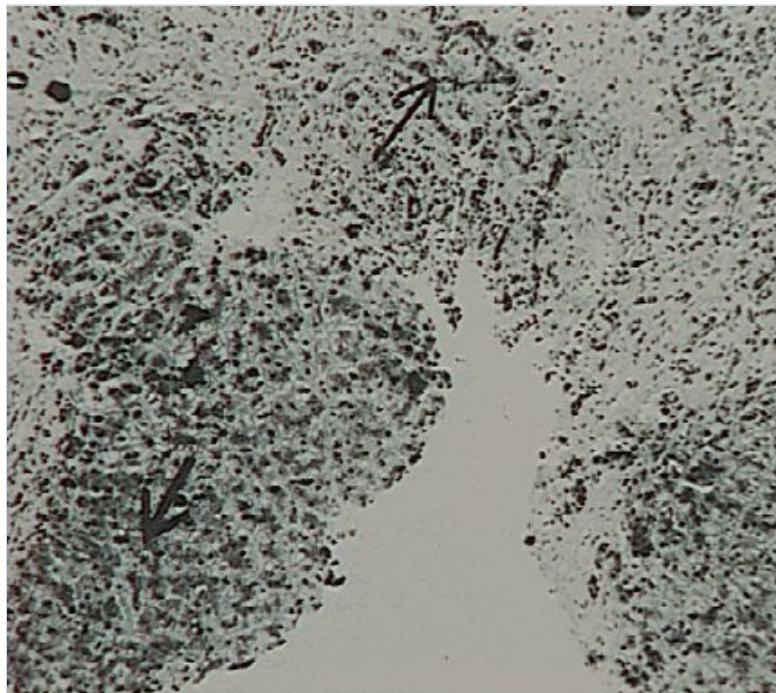


Figura 7a Hemocromatosis: biopsia hepática Se obtuvo una biopsia hepática percutánea en una mujer de 30 años con esplenomegalia y amenorrea de seis meses de evolución. A la izquierda se muestra el pigmento tanto en las células hepáticas (flecha gruesa) como en las células de los conductos biliares (flecha delgada) (izquierda). Una amplificación con tinción para hierro (derecha) confirma que el pigmento corresponde a hierro, tanto en las células parenquimatosas (flecha gruesa) como en las células de los conductos biliares (flecha delgada). Esta mujer con hemocromatosis requirió de la extracción de 72 unidades de sangre en un lapso de año y medio antes de que se le considerara libre de exceso de hierro.

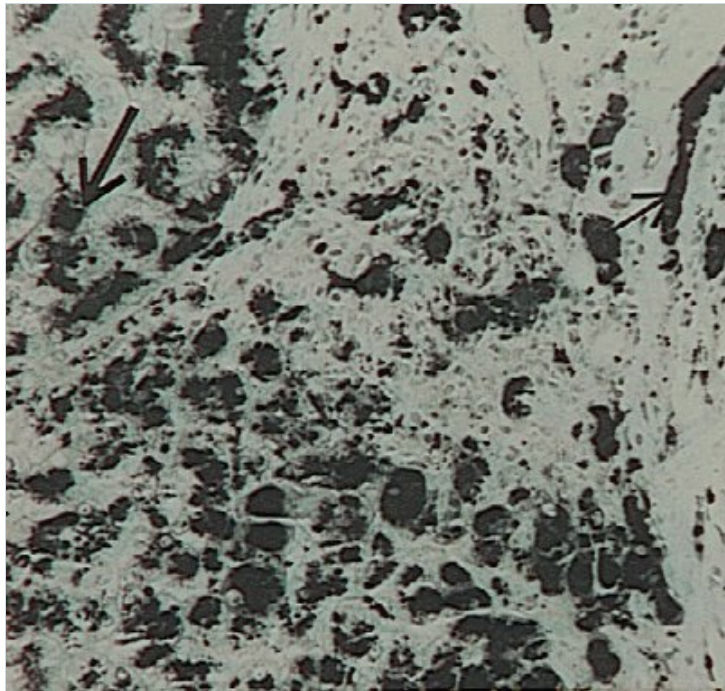


Figura 7b Hemocromatosis: biopsia hepática Se obtuvo una biopsia hepática percutánea en una mujer de 30 años con esplenomegalia y amenorrea de seis meses de evolución. A la izquierda se muestra el pigmento tanto en las células hepáticas (flecha gruesa) como en las células de los conductos biliares (flecha delgada) (izquierda). Una ampliación con tinción para hierro (derecha) confirma que el pigmento corresponde a hierro, tanto en las células parenquimatosas (flecha gruesa) como en las células de los conductos biliares (flecha delgada). Esta mujer con hemocromatosis requirió de la extracción de 72 unidades de sangre en un lapso de año y medio antes de que se le considerara libre de exceso de hierro.

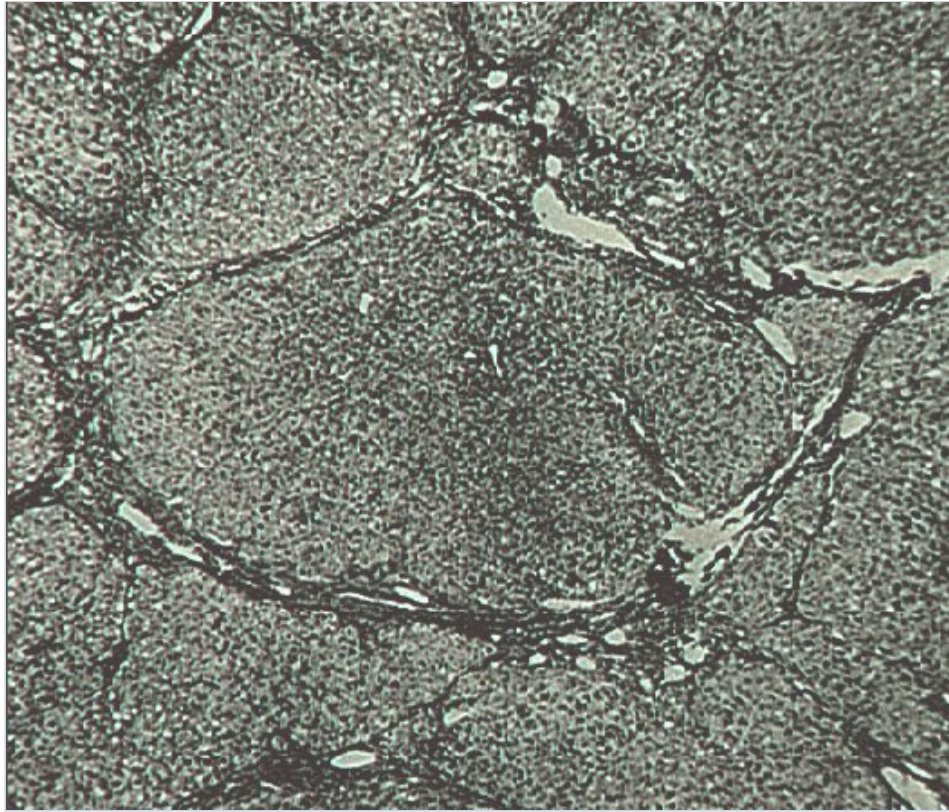


Figura 8a Deficiencia de alfa 1 -antitripsina: biopsia hepática Nódulos de tejido hepático rodeados de tejido cicatricial (característicos de cirrosis) que se observan en una biopsia transoperatoria de tejido hepático de un hombre de 67 años con enfisema y hepatomegalia discreta (a). En una ampliación (b) pueden verse múltiples cuerpos de inclusión redondos en las células hepáticas (flechas), característicos de la deficiencia de alfa 1 -antitripsina.

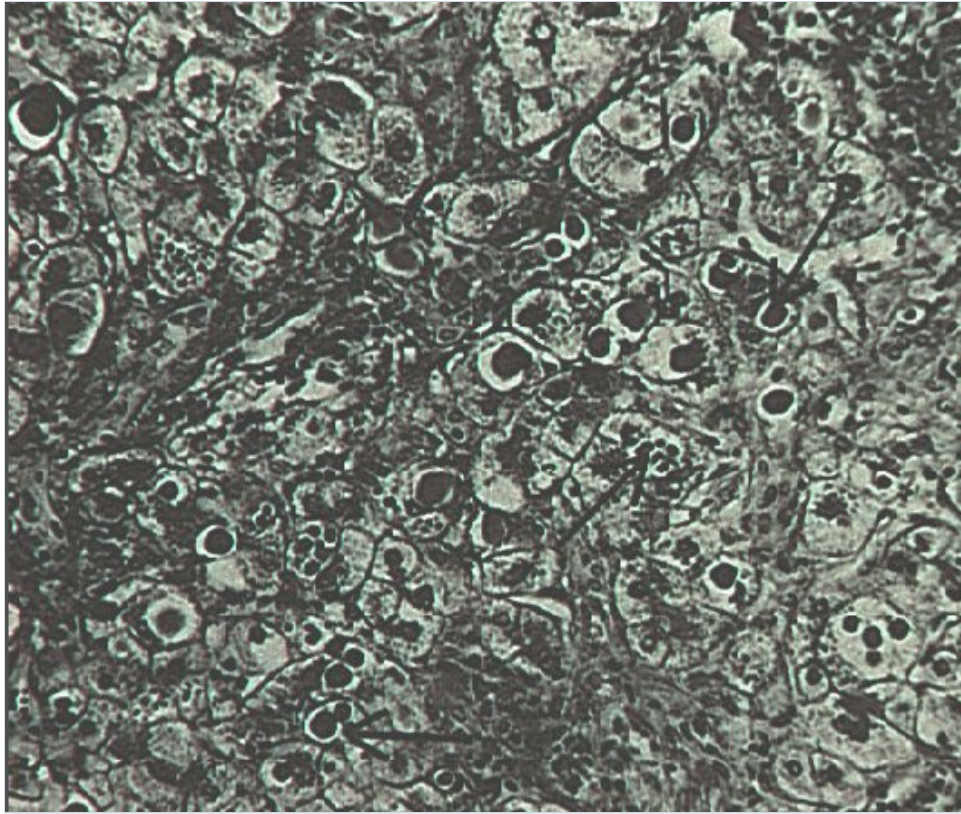


Figura 8b Deficiencia de alfa 1 -antitripsina: biopsia hepática Nódulos de tejido hepático rodeados de tejido cicatricial (característicos de cirrosis) que se observan en una biopsia transoperatoria de tejido hepático de un hombre de 67 años con enfisema y hepatomegalia discreta (a). En una ampliación (b) pueden verse múltiples cuerpos de inclusión redondos en las células hepáticas (flechas), característicos de la deficiencia de alfa 1 -antitripsina.

X HEMORRAGIA GASTROINTESTINAL

DR. GARY M. GRAY

DR. HARVEY S. YOUNG

Manifestaciones clínicas y diagnóstico diferencial

La hemorragia gastrointestinal es responsable del dos por ciento de todos los ingresos hospitalarios tanto médicos como quirúrgicos en los Estados Unidos.¹ De los aproximadamente 85,000 pacientes que ingresan cada año a los hospitales con este problema, muchos son casos de urgencia y un 10 a 20 por ciento son sometidos a cirugía para controlar la hemorragia. La mortalidad global es alta (cerca del ocho por ciento)² a pesar del uso de procedimientos diagnósticos seguros como la endoscopia con fibra óptica y la arteriografía mesentérica selectiva.

Aunque con frecuencia es difícil demostrar la localización exacta de la hemorragia, la mayoría de los enfermos con hemorragia gastrointestinal importante tienen sangrado a nivel del duodeno o por arriba de éste.

Los individuos con hemorragia gastrointestinal severa aguda desarrollarán síntomas y signos de hipotensión si la pérdida hemática es de aproximadamente 1,500 ml o alrededor de un 25 por ciento del volumen sanguíneo total, sobre todo si esta pérdida ha ocurrido en un periodo de unos minutos a unas cuantas horas. Suelen ocurrir alteraciones en la visión y mareo cuando la presión sanguínea sistólica cae por debajo de 100 mm Hg y la frecuencia cardíaca es mayor de 100 latidos/min. Estos síntomas son más aparentes cuando los individuos se levantan después de haber estado sentados o acostados. Otras manifestaciones tempranas incluyen sensación de incomodidad o ansiedad, extremidades frías y diaforéticas, y síncope cuando el paciente se pone de pie. Los enfermos informan a menudo que habían presentado evacuaciones melénicas desde horas hasta uno o dos días antes de un episodio de hipotensión arterial. Aunque la aparición de evacuaciones melénicas suele indicar que el origen de la hemorragia está situado antes del ciego, la intensidad del oscurecimiento de la sangre, ocasionado por su digestión, depende también del tiempo que ésta haya permanecido en el intestino. Por ejemplo, es bien sabido que enfermedades como el carcinoma de ciego pueden ocasionar melena, y que en cambio úlceras pépticas con hemorragia profusa pueden causar la aparición de evacuaciones francamente hemorrágicas o de color marrón.

Existen muchas causas de hemorragia gastrointestinal alta, que varían de acuerdo con el tipo de pacientes en cada hospital [ver *tabla 1*]. La úlcera péptica sigue siendo la causa más común de hemorragia gastrointestinal alta, la gastritis erosiva y las lesiones esofágicas, como la esofagitis erosiva y las várices, también son causas importantes de hemorragia.³

Tabla 1 Causas de hemorragia gastrointestinal alta

<i>Causa</i>	<i>Pacientes(%)</i>
Úlcera duodenal	27
Gastritis erosiva	23
Várices esofágicas	14
Esofagitis	13
Úlcera gástrica	8
Síndrome de Mallory-Weiss	7
Sin diagnóstico	5
Infarto intestinal	3

Nota: ver referencia 3.

Debido a que sólo unas cuantas afecciones son las que comúnmente originan hemorragia gastrointestinal severa, vale la pena considerar al diagnóstico diferencial junto con las manifestaciones clínicas. Un antecedente de dolor epigástrico que precede a la evacuación de heces negras en una o dos semanas sugiere la presencia de enfermedad péptica ulcerosa. La pérdida de peso, anorexia y anemia crónica pueden preceder a la hemorragia aguda proveniente de un carcinoma gástrico. Los intentos repetidos para vomitar justo antes de la hematemesis se presentan en más de la mitad de los pacientes con desgarro de Mallory-Weiss en la unión gastroesofágica. La hematemesis súbita o profusa en pacientes que han ingerido cantidades considerables de etanol durante un periodo prolongado o que están tomando aspirina en forma regular u otros antiinflamatorios no esteroideos debe alertar al médico sobre una posible gastritis hemorrágica. El dolor abdominal bajo, la fiebre y la diarrea sanguinolenta son frecuentes en la diverticulitis. La hematoquesia sin dolor suele relacionarse con hemorragia por angiodisplasia o tumores de colon.

La exploración física puede no mostrar alteraciones si la hemorragia es moderada. La hemorragia profusa suele causar aprehensión, taquicardia, hipotensión ortostática y extremidades frías y húmedas. La ascitis y los estigmas hepáticos (v.gr., angiomas en araña y eritema palmar), aunque menos notables en el paciente hipovolémico, pueden observarse en el individuo con hemorragia por várices. Las hemorragias en mucosas, piel o en otros sitios pueden reflejar alteración en la síntesis de procoagulantes por hepatopatía, o la presencia de otras alteraciones de la hemostasia. En el carcinoma gástrico puede encontrarse linfadenopatía supraclavicular. La peristalsis suele estar aumentada debido a la presencia de sangre; la presencia de íleo adinámico puede sugerir un infarto intestinal.

Datos de laboratorio

La mayoría de los sujetos con síntomas de hipotensión tienen un hematocrito menor de 30 por ciento; sin embargo, éste puede ser normal en la evolución temprana de un sangrado arterial agudo masivo o por várices, debido a que hay hemoconcentración. Cuando ocurre una hemorragia gastrointestinal alta rápida y severa, el BUN suele ser mayor de 40 mg/dl debido a la carga de nitrógeno que se absorbe de la sangre que se encuentra en el intestino delgado. La hemorragia colónica normalmente no causa elevación en el BUN. Debido a que la concentración de creatinina plasmática suele ser normal en la hemorragia gastrointestinal, la relación de las concentraciones en

plasma de urea y creatinina puede ser especialmente útil para localizar el origen de la hemorragia, en la parte alta o baja del aparato digestivo. Cuando se atiende por primera vez al paciente en el hospital, la relación nitrógeno ureico-creatinina casi siempre es mayor de 25 (valores expresados cada uno como mg/dl) en la hemorragia gastrointestinal alta y menor de 25 (en promedio alrededor de 15) en la hemorragia colónica, incluso cuando la pérdida de sangre calculada es sólo de una a dos unidades.⁴ El choque hipovolémico secundario a hemorragia profusa puede producir necrosis hepática centrolobular, que se refleja por la elevación en los niveles de alanina aminotransferasa (ALT, antes TGP) y aspartato aminotransferasa (AST, antes TGO) hasta 10 veces o más su valor normal. Otras pruebas de función hepática suelen ser normales.

Evaluación del paciente con hemorragia gastrointestinal aguda

La mayor parte de los casos de hemorragia gastrointestinal son autolimitados; por consiguiente, en el 80 al 90 por ciento de los individuos que son tratados en forma conservadora la hemorragia cesa en término de 24 a 48 horas. Sin embargo, es indispensable la reposición inmediata y apropiada de líquido para prevenir complicaciones por la hipovolemia aguda. Se debe poner gran atención en identificar al pequeño grupo de pacientes con hemorragia gastrointestinal que puede continuar sangrando o presentar hemorragia recurrente después del ingreso, de manera que puedan formularse planes diagnósticos y terapéuticos apropiados.

TRATAMIENTO DE APOYO

Deberá evaluarse de inmediato el grado de hipovolemia. Aunque la presión arterial y la frecuencia del pulso pueden ser normales cuando el paciente está recostado, un incremento en la frecuencia del pulso de 10 a 20 latidos/min y una disminución en la presión sistólica de 10 a 20 mm Hg cuando el individuo se sienta, sugieren que ha habido una pérdida hemática significativa.

Deberá iniciarse inmediatamente el remplazo de líquidos intravenosos por medio de venoclisis en un brazo. Posteriormente se recomienda la colocación de un catéter venoso central, de manera que los líquidos y sangre puedan administrarse con rapidez; el catéter también puede usarse para vigilar la presión venosa central. Deberá colocarse una sonda nasogástrica hasta la marca de 50 cm y verificar su posición en el estómago del enfermo insuflando aire a través de la sonda y auscultando la entrada del mismo al estómago. Si el hematócrito es menor de 30 por ciento, deberá iniciarse transfusión con sangre tan pronto como sea posible. Es recomendable iniciar con solución salina isotónica y después paquetes globulares. Puede presentarse trombocitopenia dilucional después de la transfusión masiva. En ocasiones es necesario administrar plaquetas u otros componentes de la sangre.

Después de que el estado del paciente se ha estabilizado por el tratamiento de apoyo, puede administrarse diazepam en una dosis de 5 mg I.M. cada seis horas si persiste la ansiedad severa.

INTERCONSULTA QUIRÚRGICA

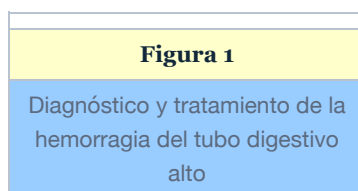
Deberá solicitarse una interconsulta quirúrgica con prontitud; cuando tanto el cirujano como el médico clínico siguen la evolución del paciente, no se pierde tiempo en tomar una decisión conjunta si llega a requerirse el tratamiento quirúrgico.

Hemorragia gastrointestinal alta

PROCEDIMIENTOS DIAGNOSTICOS

La endoscopia es el procedimiento diagnóstico de elección en pacientes con hemorragia gastrointestinal alta. Puede realizarse con rapidez y suele proporcionar el diagnóstico correcto con una morbilidad relativamente baja cuando es efectuada por personal experimentado. Sin embargo, la información suministrada por la endoscopia diagnóstica inmediata y de rutina no afecta la cantidad de sangre transfundida, la duración de la hospitalización, la necesidad de cirugía o la mortalidad.^{3, 5-7} En la mayoría de los pacientes con hemorragia autolimitada, la endoscopia debe realizarse de manera electiva después de la estabilización. Esta actitud reducirá al mínimo los riesgos relacionados con el procedimiento.^{8,9}

Sin embargo, los pacientes que sufren hemorragia continua o profusa a pesar del tratamiento de apoyo, deben ser sometidos a endoscopia de urgencia para identificar el sitio de la lesión y ayudar a determinar el tratamiento definitivo [ver figura 1]. La endoscopia urgente es sobre todo útil cuando el diagnóstico clínico principal considerado es una enfermedad que puede causar hemorragia continua y profusa o hemorragia recurrente y para la cual la endoscopia específica o el tratamiento quirúrgico pueden detener la hemorragia. Por ejemplo, las varices esofágicas deben ser tratadas de inmediato, ya que se asocian con un alto riesgo de hemorragia persistente y muerte. Además, los individuos con hemorragia profusa y continua en quienes se sospecha úlcera péptica pueden ser candidatos a tratamiento endoscópico urgente. Antes de realizar la endoscopia en estos casos de urgencia, sobre todo cuando se contempla el tratamiento endoscópico, debe considerarse la intubación endotraqueal para prevenir la aspiración durante el procedimiento.



Si por endoscopia no se observa sangre en el estómago o el duodeno a pesar de la pérdida considerable de sangre en las heces o si la hemorragia es tan profusa que el sitio de sangrado no puede localizarse, la arteriografía mesentérica selectiva detectará la lesión en un porcentaje alto de pacientes. Sin embargo, esta técnica resulta satisfactoria sólo cuando la hemorragia proviene de un sitio definido y su velocidad es por lo menos de 2 a 5 ml/min. Después de que el catéter ha sido colocado en la arteria mesentérica y el sitio del sangrado ha sido identificado, puede administrarse vasopresina a través de un catéter intrarterial. Asimismo, la arteria puede ser embolizada con agentes particulados. La infusión intrarterial de vasopresina con frecuencia ha resultado eficaz para controlar la hemorragia, por lo menos temporalmente, y es una buena alternativa a la gastrectomía total en la gastritis hemorrágica, que se relaciona con mortalidad alta.

TRATAMIENTO FARMACOLOGICO

La administración intravenosa de bloqueadores de los receptores H_2 se ha utilizado con frecuencia en el tratamiento inicial de los pacientes con hemorragia gastrointestinal alta. Sin embargo, la supresión de ácido no modifica de manera eficaz la evolución natural de la hemorragia gastrointestinal alta aguda. A pesar de la capacidad de neutralización de ácido para prevenir la lisis del coagulo por los jugos gástricos *in vitro*, la administración de antiácidos o la infusión intravenosa de bloqueadores de los receptores H_2 no reducen la incidencia de hemorragia recurrente en pacientes con úlcera péptica sangrante.^{10, 11} Es posible que estos esquemas no reduzcan lo suficiente la

acidez gástrica. El omeprazol, un inhibidor de la ATPasa de H^+-K^+ que puede producir supresión casi total del ácido, puede prevenir la hemorragia recurrente; sin embargo, son necesarios estudios controlados al respecto.

Se ha utilizado la hormona vasoconstrictora vasopresina para controlar la hemorragia gastrointestinal. Los estudios clínicos iniciales indicaban que era eficaz, sobre todo en el tratamiento de las várices esofágicas.^{12,13} Sin embargo, un estudio bien controlado que comparó la vasopresina intravenosa con placebo mostró que la vasopresina no controla la hemorragia ni mejora el pronóstico.¹⁴ Este hallazgo también niega la validez de estudios que compararon la eficacia de otros fármacos con la vasopresina. La somatostatina intravenosa y otros péptidos, además de las prostaglandinas sintéticas y el ácido tranexámico, tampoco controlan la hemorragia.¹⁵⁻¹⁷ Sin embargo, parece ser que la infusión de ocreótido, un análogo sintético de la somatostatina, es tan eficaz como la escleroterapia endoscópica para controlar la hemorragia aguda por várices esofágicas.^{18,19}

TRATAMIENTO ENDOSCOPICO

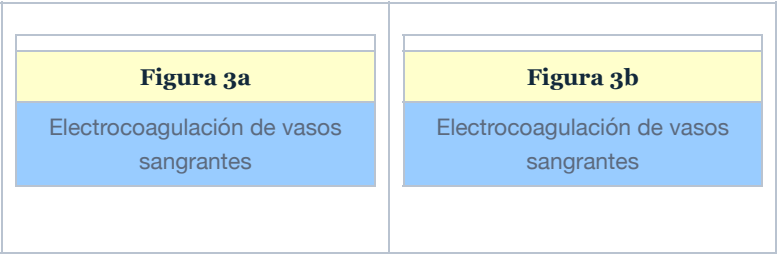
Varias técnicas endoscópicas pueden constituir un tratamiento eficaz con baja morbilidad en algunas lesiones gastrointestinales sangrantes altas, definidas y localizadas. Los estudios clínicos indican que la hemorragia aguda por úlcera péptica, várices esofágicas y lesiones angiodisplásicas puede ser controlada por medio de una o más técnicas endoscópicas terapéuticas. En los pacientes con hemorragia por úlcera péptica el tratamiento de coagulación endoscópica está indicado sólo cuando se observa hemorragia activa durante la endoscopia o cuando se visualiza un vaso (una protuberancia roja, azul o negra en el lecho de la úlcera, que representa un coágulo centinela sobre la arteria lesionada) en la base de la úlcera. Las úlceras con un vaso sangrante o con un vaso visible no sangrante se asocian con una incidencia de recurrencia del sangrado de 50 a 80 por ciento; la incidencia de recurrencia del sangrado en las úlceras con base limpia es de cinco por ciento.^{20,21}

La eficacia del tratamiento con laser endoscópico en las úlceras pépticas sangrantes ha sido estudiada desde 1975. El laser de argón fue inicialmente el de elección; sin embargo, estudios controlados mostraron resultados contradictorios en relación a su eficacia.^{22,23} Además, se observó que su penetración en tejidos superficiales era insuficiente para la coagulación de los vasos sangrantes cubiertos con coágulos. Inicialmente, el laser de neodimio-itrinio-aluminio-granate (Nd-YAG) sustituyó al de argón en el tratamiento con láser endoscópico. Varios estudios han demostrado que el laser de Nd-YAG puede lograr la hemostasia inmediata en úlceras sangrantes y previene la recurrencia de la hemorragia.²⁴⁻²⁹ Estos estudios también muestran que existe una tendencia a disminuir el número de transfusiones sanguíneas, la necesidad de la cirugía de urgencia y la mortalidad. Además, el tratamiento con rayo laser reduce los requerimientos de transfusión en los pacientes con hemorragia crónica por ectasias vasculares del tubo digestivo [ver tabla 2].³⁰ Las complicaciones por el tratamiento son raras, puede ocurrir perforación o exacerbación de la hemorragia por efecto del laser en cerca del uno por ciento de los pacientes. Sin embargo, debido a los problemas para transportarlo, a las dificultades técnicas para utilizarlo y por su costo, el laser de Nd-YAG ha sido sustituido casi por completo por las técnicas nuevas y menos costosas de hemostasia endoscópica.

Hemorragia no debida a várices

Electrocauterización y coagulación con sonda térmica Dos modalidades endoscópicas termoterapéuticas se han convertido en procedimientos endoscópicos convencionales en el tratamiento de la hemorragia gastrointestinal alta. La sonda bipolar o multipolar y la sonda térmica parecen lograr la hemostasia en el 80 al 90 por ciento de los pacientes en estudios no controlados [ver figura 3]. En varios estudios controlados, el aparato multipolar, que electrocoagula por medio de flujo de corriente entre seis electrodos diferentes colocados en la punta de la sonda, fue

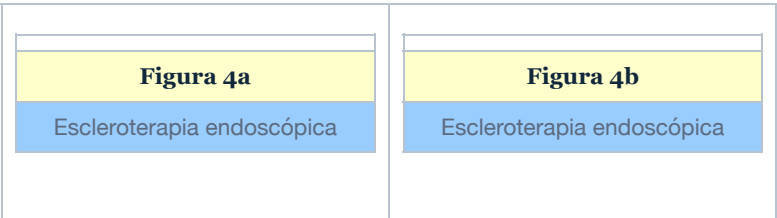
eficaz para controlar la hemorragia y disminuir la necesidad de transfusiones sanguíneas y cirugía.³¹⁻³³ La sonda bipolar fue tan eficaz como el laser de Nd-YAG en un estudio controlado.³⁴ La sonda térmica, que coagula el tejido a temperaturas locales altas, fue más eficaz que el laser de Nd-YAG para lograr la hemostasia.^{35, 36} Estas sondas de electrocoagulación no parecen afectar la cicatrización de la úlcera. Sin embargo, se ha informado de perforaciones producidas por las sondas en cerca del tres por ciento de los pacientes. En vista de que son compactas, portátiles y mucho menos costosas, estas dos sondas han sustituido al rayo laser como el procedimiento endoscópico de elección para la hemostasia. Sin embargo, se están llevando a cabo estudios adicionales *in vitro* e *in vivo* para estandarizar varios parámetros técnicos importantes, como la regulación de la energía y la fuerza de taponamiento.



Inyección endoscópica La inyección endoscópica de epinefrina o de diversos esclerosantes como el etanol o el polidocanol en la úlcera sangrante ha demostrado ser eficaz en la hemostasia inmediata. Varios estudios controlados informan sobre la eficacia de la inyección endoscópica para reducir la necesidad de transfusiones sanguíneas y de cirugía de urgencia en pacientes con alto riesgo.^{37,38} La inyección endoscópica es tan eficaz como el laser de Nd-YAG y las sondas multipolar y térmica.³⁹⁻⁴¹ La frecuencia de complicaciones también puede ser menor que con estas técnicas. En la actualidad la inyección endoscópica es el procedimiento de hemostasia endoscópica menos costoso y de mayor facilidad técnica. Muy probablemente se convertirá en el tratamiento endoscópico más utilizado para la hemostasia.

Hemorragia por várices

Escleroterapia La hemorragia por várices esofágicas, que puede poner en peligro la vida, parece ser susceptible a tratamiento con escleroterapia endoscópica. Esta técnica fue descrita por primera vez en 1939, pero fue perfeccionada y resurgió como una terapéutica eficaz para las várices esofágicas sangrantes a partir de 1980. Varios compuestos diferentes, como el morruato de sodio, el tetradecil sulfato de sodio y el oleato de etanolamina, son utilizados actualmente en los Estados Unidos como agentes esclerosantes. En Europa, el polidocanol es el agente que se utiliza con más frecuencia. Probablemente estos compuestos tienen la misma eficacia y seguridad. Son inyectados en los vasos varicosos o alrededor de ellos con una aguja de calibre No. 25 a través del conducto para tomas de biopsia del endoscopio [ver figura 4].



La escleroterapia de urgencia resultó eficaz para controlar la hemorragia aguda en 74 a 91 por ciento de los pacientes con várices esofágicas sangrantes, mientras que el taponamiento con balón fue eficaz en sólo el 42 al 55

por ciento.^{42,43} Asimismo, la magnitud y la frecuencia de la hemorragia recurrente fueron menores con la escleroterapia en comparación con el taponamiento o el tratamiento médico sólo.⁴²⁻⁴⁶ Sin embargo, la escleroterapia no es eficaz en el tratamiento de las várices gástricas sangrantes a menos que se localicen en los primeros 2 cm debajo de la unión gastroesofágica.

Un ciclo corto de escleroterapia con dos o tres sesiones de tratamiento algunos días después de la hemorragia inicial no aumentará la supervivencia a largo plazo de los pacientes con várices esofágicas sangrantes.^{47,48} En los pacientes con hepatopatía grave, la escleroterapia y la cirugía de derivación urgente se asocian con una mortalidad a corto plazo de cerca del 50 por ciento.⁴⁹ La eficacia a largo plazo de la escleroterapia no será aparente hasta que todos los conductos varicosos sean obliterados. Suelen ser necesarias cuatro a seis sesiones de escleroterapia ambulatoria durante un periodo de aproximadamente tres meses para lograr este objetivo. Varios estudios controlados han informado de reducción importante en los episodios de hemorragia recurrente por várices en pacientes sometidos a escleroterapia a largo plazo (incidencia de hemorragia recurrente de 30 a 40 por ciento) en comparación con aquéllos que recibieron tratamiento médico (incidencia de hemorragia recurrente de 60 a 75 por ciento).^{42,45,48,50,51} El efecto de la escleroterapia sobre la supervivencia a largo plazo de los pacientes con várices sangrantes aún es motivo de controversia. El análisis detallado de todos los datos de los estudios controlados publicados indica que la escleroterapia puede aumentar la supervivencia en los pacientes tratados en un 25 por ciento.⁵²

La escleroterapia endoscópica es un procedimiento muy seguro. Cerca de la mitad de los pacientes pueden sufrir disfagia transitoria, dolor subesternal y fiebre en las primeras 48 horas después de la escleroterapia.^{53,54} Probablemente todos los pacientes sometidos a escleroterapia presentan ulceraciones superficiales en los sitios de inyección. Este resultado refleja la evolución natural del tratamiento, que produce fibrosis en los sitios de inyección.⁵⁵ Sin embargo, cerca del 10 por ciento de los pacientes desarrollan ulceraciones profundas con necrosis y hemorragia importante [ver figura 5].⁵³ Es rara la perforación esofágica inmediatamente después del procedimiento con el endoscopio flexible de fibra óptica, pero puede ocurrir en el dos al cuatro por ciento de los pacientes si se usa el endoscopio rígido.⁵⁶ Se han informado casos de perforación tardía por necrosis transmural, pero se desconoce la incidencia real de esta complicación.⁵³

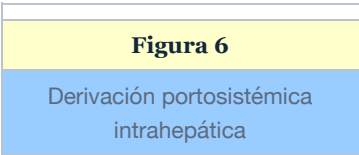
Figura 5a Ulceración posligadura	Figura 5b Ulceración posligadura	Figura 5c Ulceración posligadura

Cerca del 15 por ciento de los enfermos desarrollan estenosis en los sitios de inyección, que suelen responder a dilatación simple.⁵⁷ Han sido notificadas otras complicaciones muy raras, como pericarditis, derrame pleural de importancia clínica, síndrome de insuficiencia respiratoria progresiva del adulto (SIRPA), absceso cerebral y oclusión de la arteria vertebral.^{53,54,58-60} En general, ocurren complicaciones de importancia clínica sólo en el 10 al 15 por ciento de los individuos sometidos a escleroterapia. Esta incidencia es favorable en comparación con la incidencia de complicaciones relacionadas con el tratamiento alternativo (cirugía de derivación descompresiva) para los individuos con varices esofágicas sangrantes.

Ligadura endoscópica de várices La ligadura de los vasos esofágicos varicosos a través de un endoscopio se reportó por primera ocasión en 1986.⁶¹ Esta técnica puede emplearse para detener la hemorragia aguda. En un

estudio aleatorio, la ligadura endoscópica fue tan eficaz como la escleroterapia para controlar la hemorragia aguda.⁶² El procedimiento tiene una capacidad semejante para prevenir las hemorragias recurrentes y requiere también varias sesiones de tratamiento para obliterar las várices. Sin embargo, los porcentajes de complicación asociados con ligadura de várices fueron menores que los asociados con la escleroterapia. Esta técnica parece ser una alternativa razonable a la escleroterapia.

Derivaciones portosistémicas intrahepáticas transyugulares Existe una nueva y promisorio técnica para controlar la hemorragia por várices que consiste en la colocación de una férula de red de metal que se expande entre la vena hepática y una rama de la vena porta, y que se inserta por catéteres angiográficos colocados a través de la vena yugular derecha [ver figura 6].⁶³ En los centros con personal médico experimentado en este procedimiento se han colocado derivaciones portosistémicas intrahepáticas transyugulares en pacientes con diversas enfermedades hepáticas para controlar la hemorragia por várices. En un estudio no controlado extenso, el porcentaje de éxito técnico en la colocación de la férula fue de 96 por ciento y el tiempo promedio del procedimiento fue de 2.5 horas. Inmediatamente después de la colocación de la férula se redujo en forma significativa la hipertensión portal. La hemorragia por várices se controló en el 88 por ciento de los pacientes y, además, la ascitis mejoró en el 70 por ciento de los mismos.⁶⁴ No se presentó mortalidad inmediata relacionada en forma directa con el procedimiento.



Durante una vigilancia promedio de 4.7 meses, 19 pacientes presentaron recurrencia de la hemorragia, quizá por oclusión de la férula, que se desarrolló en la mayoría de estos pacientes. Sin embargo, la colocación de otra férula tuvo éxito en casi todos ellos. Se presentó encefalopatía de reciente inicio o exacerbación de la previa en el 18 por ciento de los enfermos. La mayoría de los pacientes fueron tratados en forma exitosa con lactulosa. Entre las complicaciones poco frecuentes y no fatales que se encontraron se incluyen hemorragia intraperitoneal, sepsis por estafilococos, insuficiencia renal transitoria e infarto subendocárdico.

Estos resultados son apoyados por los datos preliminares de otros investigadores.⁶⁵ En general, las derivaciones portosistémicas intrahepáticas transyugulares parecen constituir una alternativa eficaz y segura para el tratamiento de las várices esofágicas. En la actualidad se realizan estudios que comparan este procedimiento con la escleroterapia, las derivaciones quirúrgicas y el uso de beta bloqueadores.

PRONOSTICO Y COMPLICACIONES

Independientemente de la causa de la hemorragia gastrointestinal alta, ocurre hemorragia recurrente en el cinco al 30 por ciento de los pacientes después de la cirugía definitiva.⁶⁶⁻⁶⁹ Cuando es necesaria la cirugía para el control de la hemorragia, la mortalidad es similar a la del tratamiento médico de apoyo para la hemorragia profusa.⁷⁰ En vista de que no se ha demostrado que la cirugía prevenga los episodios de hemorragia subsecuente, debe reservarse para aquellos pacientes que pierden más de seis unidades de sangre en 24 horas a pesar de las medidas de apoyo óptimas y en quienes la endoscopia terapéutica no es satisfactoria.

Las complicaciones no gastrointestinales están relacionadas principalmente con hipotensión severa y estado de

choque. La oliguria puede ser resultado de perfusión renal insuficiente y puede ser seguida de necrosis tubular aguda. Otros trastornos producidos por disminución notable del flujo sanguíneo incluyen insuficiencia e infarto mesentéricos, necrosis hepática aguda e isquemia e infarto miocárdico. Todas estas complicaciones tienen mayor probabilidad de ocurrir en ancianos con enfermedad vascular aterosclerótica.

Hemorragia del intestino delgado

Aunque poco comunes, las hemorragias procedentes de la parte distal del duodeno hasta la parte inferior del íleon no suelen acompañarse de síntomas y son difíciles de localizar. Se considera que la angiodisplasia es la principal causa de hemorragia del intestino delgado; el divertículo de Meckel y los tumores benignos también suelen causar hemorragia. Estas lesiones a menudo pueden localizarse por arteriografía o laparotomía exploradora con enteroscopia transoperatoria o, en ocasiones, por radiografías con bario del intestino delgado.⁷¹

Otras técnicas utilizadas para localizar hemorragias o lesiones potencialmente sangrantes, sobre todo cuando la hemorragia es relativamente lenta, son la gamagrafía con eritrocitos marcados⁷² y la intubación intestinal con una sonda de plástico de diámetro pequeño y con una pesa terminal. Durante la intubación se alimenta al paciente con dieta líquida, y la sonda es aspirada cada hora mientras es impulsada por peristalsis a través del intestino delgado. En el momento que se identifica macroscópicamente la sangre por primera vez, la sonda puede fijarse en la cara del paciente; se lleva a cabo un estudio radiográfico con medio de contraste (gastrografin) para localizar la lesión hemorrágica antes de la cirugía. La endoscopia del intestino delgado, usando un colonoscopio pediátrico o un enteroscopio, puede ser capaz de identificar lesiones sangrantes en el intestino delgado hasta en la tercera parte de los pacientes con hemorragia gastrointestinal crónica de origen desconocido.^{73,74}

Hemorragia gastrointestinal baja

El sangrado a partir del colon es mucho menos frecuente que el que se origina en el estómago o el intestino delgado. Sin embargo, es importante tener en cuenta que la pérdida de sangre a partir del colon, con el paso de sangre fresca y coágulos, puede ser muy rápida. Los diagnósticos más importantes a considerar son la enfermedad perirrectal como hemorroides o fisuras, la diverticulitis y los tumores. Además del tratamiento de apoyo que se mencionó antes para la hemorragia gastrointestinal alta, deberá llevarse a cabo una sigmoidoscopia tan pronto como el enfermo esté estable [ver figura 7]. Cuando se realice ésta, deberá contarse con un dispositivo de succión y un gran número de hisopos de algodón, de manera tal que la sangre pueda ser evacuada y así identificarse el sitio de sangrado. Antes de que pueda concluirse que el sangrado agudo se origina en un sitio más arriba de los 25 cm de alcance del sigmoidoscopio, el médico debe tener gran cuidado de que haya sido removida toda la sangre que se encuentre en la mucosa y asegurarse que la sangre fresca que aparece en el campo visual se origina en un sitio más alto y no en los márgenes del campo. Es importante hacer notar que el sangrado abundante que se origina de las hemorroides internas, puede tener un flujo retrógrado a lo largo del exterior del sigmoidoscopio; la sangre de las hemorroides rectales puede aparecer en la periferia del campo aún cuando el instrumento haya sido colocado a una distancia de 25 cm.

Figura 7
Diagnóstico de la hemorragia de tubo digestivo bajo

El otro procedimiento diagnóstico importante a considerar en la hemorragia gastrointestinal baja severa es la arteriografía mesentérica selectiva, que puede ser de particular ayuda cuando existe un divertículo sangrante o una lesión vascular. Es posible realizar una embolización si se identifica la lesión sangrante. La colonoscopia es factible si la hemorragia es moderada; se puede administrar una solución electrolítica de polietilenglicol (como *Colyte* o *GoLYTELY*) por vía oral para limpiar la sangre y los coágulos residuales.⁷⁵ Por desgracia, la hemorragia activa persistente suele impedir la realización de la colonoscopia.

Hemorragia gastrointestinal crónica y recurrente de origen desconocido

Alrededor del cinco por ciento de todos los pacientes con hemorragia gastrointestinal tienen una hemorragia crónica de origen desconocido. En casi la mitad de estos pacientes no es posible determinar la causa de la hemorragia a pesar de estudios exhaustivos y laboriosos. En pacientes con hemorragias repetitivas puede ser necesario el uso de procedimientos especiales para localizar la lesión. La hemorragia a menudo es oculta, las únicas manifestaciones son anemia por deficiencia de hierro y un análisis químico positivo para sangre en heces (i.e., prueba de guayaco o Hemocult). Estudios realizados en personas sanas de 40 a 50 años de edad mostraron que del 2.0 al 3.5 por ciento tuvieron pruebas de *Hemocult* positivas cuando se les administró una dieta baja en carne; cerca del 30 por ciento de los casos positivos presentaban neoplasias (20 por ciento tenían pólipos benignos) y ocho a 10 por ciento tenían carcinomas.^{76,77} Por desgracia, no se ha logrado reducir la mortalidad por cáncer de colon a pesar de la identificación de neoplasias asintomáticas por técnicas de detección de sangre oculta.⁷⁸ La prueba de *Hemocult* puede dar falsas negativas bajo ciertas circunstancias: si la muestra se seca antes del análisis, si el paciente está tomando ácido ascórbico por vía oral durante el periodo de recolección, o si el transporte gastrointestinal es lo suficientemente lento para permitir la degradación de la hemoglobina. En la actualidad se cuenta con la prueba de *Hemo Quant* (disponible por *Smith Kline Bioscience Laboratories, King of Prussia, Pennsylvania, EE. UU.*), que es un método más sensible y cuantitativo para la detección de sangre en heces.⁷⁹ En vista de que la muestra debe enviarse al laboratorio fabricante, es dudoso si la prueba de *Hemo Quant* tendrá utilidad práctica en la detección de la hemorragia gastrointestinal oculta.

Debido a la posibilidad de que exista alguna enfermedad grave de fondo, como neoplasias de colon, es necesario realizar un estudio diagnóstico completo en pacientes con hemorragia sin causa aparente [ver figura 8]. En estos pacientes debe realizarse colonoscopia completa seguida de endoscopia alta si no se encuentra la lesión. La identificación de una lesión en cualquier etapa de este procedimiento debe ser seguida de tratamiento médico o quirúrgico apropiado. La colonoscopia puede descubrir el origen probable de la hemorragia hasta en el 40 por ciento de estos casos.⁸⁰ Si el origen de la hemorragia continúa sin identificarse, deben considerarse varios procedimientos menos invasivos. El estudio de enteroclasia del intestino delgado debe realizarse para excluir tumores raros del intestino delgado. Como ya se señaló, la angiodisplasia es la lesión detectada con más frecuencia en estos pacientes, y la endoscopia del intestino delgado puede localizar el 33 por ciento de estas lesiones. La intubación del colon e intestino con una sonda de plástico de diámetro pequeño puede ser útil cuando la evaluación convencional no permite establecer el diagnóstico o cuando es importante demostrar que una lesión benigna (v.gr., un divertículo) es el origen verdadero de la hemorragia. Otra técnica diagnóstica de utilidad es la prueba modificada de la cuerda, la cual emplea una cápsula de gelatina que tiene una cuerda enrollada en su interior.⁸¹ Se saca una porción corta de la cuerda y se fija a la mejilla, entonces el paciente deglute la cápsula, que pasa rápidamente por el esófago y el estómago hasta el intestino delgado, y que permite detectar la presencia y localización de manchas de sangre cuando la cuerda se jala hacia el exterior por la boca del paciente.

Figura 8
Diagnóstico del sangrado de tubo digestivo oculto

En aquellos pacientes que requieren múltiples transfusiones y en quienes no ha sido identificado el origen de la hemorragia por procedimientos menos invasivos, el siguiente paso debe ser la arteriografía mesentérica. Si la arteriografía tampoco permite establecer el diagnóstico será necesario realizar una laparoscopia exploradora con enteroscopia transoperatoria.

Prevención de la hemorragia gastrointestinal

Los pacientes internados en unidades de cuidados intensivos tienen un riesgo especialmente alto de desarrollar hemorragia gastroduodenal como consecuencia de lesiones erosivas que parecen relacionarse con el estado tensional de su padecimiento agudo. Se ha demostrado que la administración de antiácido por sonda nasogástrica, con vigilancia cada hora del contenido gástrico para mantener el pH en 3.5, reduce la incidencia de sangrado desde 24 por ciento en el grupo control no tratado hasta sólo cuatro por ciento en los pacientes que recibieron el antiácido.⁸² Este tratamiento requiere un esfuerzo notable por el personal médico, y en la actualidad se han publicado estudios que demuestran que otros tratamientos profilácticos brindan buenos resultados y pueden administrarse con más eficacia. El sucralfato, en dosis de 1 g, molido y administrado en solución salina por sonda nasogástrica cada seis horas,⁸³ y la cimetidina, en dosis de 300 mg administrados por vía intravenosa como dosis inicial, seguida de una infusión continua de 37.5 a 50.0 mg/hr, parecen ser eficaces en la prevención de hemorragias y erosiones gastroduodenales.^{84,85} Los análogos de prostaglandinas, como el enprostil, parecen proteger la mucosa gástrica contra el daño producido por el ácido acetilsalicílico.^{86,87} Aún se desconoce si estos análogos reducen la incidencia de hemorragia gastrointestinal en los individuos que ingieren antiinflamatorios no esteroides en forma crónica.

Cuando se administra en dosis que reducen la frecuencia cardiaca en 25 por ciento, se ha demostrado que el propranolol es capaz de disminuir los episodios de hemorragia por várices en pacientes con cirrosis que previamente han sufrido hemorragia gastrointestinal alta.^{88,89} Sin embargo, los resultados de estudios subsecuentes fueron contradictorios.^{90,91} Se requiere mayor información acerca del propranolol y otros agentes que pueden prevenir la hemorragia recurrente por várices en pacientes con cirrosis antes de recomendar dichos medicamentos.

En los pacientes cirróticos con várices esofágicas que no han sangrado previamente está contraindicada la cirugía de derivación profiláctica para prevenir el primer episodio de hemorragia.⁹² A pesar de los resultados alentadores informados por investigadores alemanes,⁹³⁻⁹⁵ se encontró que en otros estudios la escleroterapia profiláctica era perjudicial.⁹⁶⁻⁹⁹ En la actualidad no puede recomendarse la escleroterapia profiláctica. Sin embargo, el tratamiento profiláctico con propranolol parece prometedor en estos pacientes.¹⁰⁰⁻¹⁰² No obstante, son necesarios más estudios al respecto.

Bibliografía

1. Levy M: Aspirin use in patients with major upper gastrointestinal bleeding and peptic ulcer disease. *N Engl J Med* 290:1158,1974
2. Schiller KFR, Truelove SC, Williams DG: Haematemesis and melaena, with special reference to factors influencing the outcome. *Br Med J* 2:7,1970
3. Gregory PB, Knauer CM, Fogel MR, et al: Upper gastrointestinal bleeding: accuracy of clinical diagnosis and prognosis. *Dig Dis Sci* 26(suppl):65, 1981
4. Snook JA, Holdstock GE, Bamforth J: Value of a simple biochemical ratio in distinguishing upper and lower sites of gastrointestinal haemorrhage. *Lancet* 1:1064,1986
5. Sandlow LJ, Becker GH, Spellberg MA, et al: A prospective randomized study of the management of upper gastrointestinal hemorrhage. *Am J Gastroenterol* 61:282, 1974
6. Graham DY: Limited value of early endoscopy in the management of acute upper gastrointestinal bleeding: prospective controlled trial. *Am J Surg* 140:284, 1980
7. Peterson WL, Bamett CC, Smith HJ, et al: Routine early endoscopy in upper-gastrointestinal-tract bleeding: a randomized, controlled trial. *N Engl J Med* 304:925,1981
8. Katon RM: Complications of upper gastrointestinal endoscopy in the gastrointestinal bleeder. *Dig Dis Sci* 26(suppl):47, 1981
9. Gilbert DA, Silverstein FE, Tedesco FJ, et al: National ASGE survey on upper gastrointestinal bleeding: complications of endoscopy. *Dig Dis Sci* 26(suppl):55, 1981
10. conins R, Langman M: Treatment with histamine H2 antagonists in acute upper gastrointestinal hemorrhage: implications of randomized trials. *N Engl J Med* 313:660,1985Bibliografia
11. Zuckerman G, Welch R, Douglas A, et al: Controlled trial of medical therapy for active upper gastrointestinal bleeding and prevention of rebleeding. *Am J Med* 76:361,1984
12. Johnson WC, Widrich WC, Ansell JE, et al: Control of bleeding varices by vasopressin: a prospective randomized study. *Ann Surg* 186:369,1977

13. Chojkier M, Groszmann RJ, Atterbury CE, et al: A controlled comparison of continuous intraarterial and intravenous infusions of vasopressin in hemorrhage from esophageal varices. *Gastroenterology* 77:540,1979
14. Fogel MR, Knauer CM, Andres LL, et al: Continuous intravenous vasopressin in active upper gastrointestinal bleeding: a placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 96:565, 1982
15. Christiansen J, Ottenjann R, VonArx F, et al: Placebo-controlled trial with the somatostatin analogue SMS, 201-995 in peptic ulcer bleeding. *Gastroenterology* 97:568,1989
16. Raskin JB, Camara DS, Levine BA, et al: Effect of 15(R)-15-methyl prostaglandin E₂ on acute upper gastrointestinal hemorrhage. *Gastroenterology* 88:1550, 1985
17. Barer D, Ogilvie A, Henry D, et al: Cimetidine and tranexamic acid in the treatment of acute upper-gastrointestinal-tract bleeding. *N Engl J Med* 308: 1571, 1983
18. Shields R, Jenkins SA, Baxter JN, et al: A prospective randomised controlled trial comparing the efficacy of somatostatin with injection sclerotherapy in the control of bleeding oesophageal varices. *J Hepatol*16:128,1992
19. Sung JJY, Chung SCS, Lai C-W, et al: Octreotide infusion or emergency sclerotherapy for variceal haemorrhage. *Lancet* 342:637,1993
20. Swain CP, Storey DW, Bown SG, et al: Nature of the bleeding vessel in recurrently bleeding gastric ulcers. *Gastroenterology* 90:595, 1986
21. Storey DW, Bown SG, Swain P, et al: Endoscopic prediction of recurrent bleeding in peptic ulcers. *N Engl J Med* 305:915,1981
22. Vallon AG, Cotton PB, Laurence HB, et al: Randomized trial of endoscopic argon laser photocoagulation in bleeding peptic ulcers. *Gut* 22:228, 1981
23. Swain CP, Storey DW, Bown SG, et al: Controlled trial of argon laser photocoagulation in bleeding peptic ulcers. *Lancet* 2:1313,1981

24. Swain CP, Kirkham JS, Salmon PR, et al: Controlled trial of Nd- y AG laserphotocoagulation in bleeding peptic ulcers. *Lancet* 1:1113, 1986
25. Kiefhaber P, Kiefhaber F, Huber F, et al: Endoscopic neodymium y AG laser coagulation in gastrointestinal hemorrhage. *Endoscopy* 18(suppl2):46,1986
26. Rutgeerts P, Vantrappen G, Broeckaert L, et al: Controlled trial of y AG laser treatment of upper digestive hemorrhage. *Gastroenterology* 83:410,1982
27. MacLeod IA, Mills PR, MacKenzie JF, et al: Neodymium yttrium aluminum garnet laser photocoagulation for major hemorrhage from peptic ulcers and single vessels: a single blind controlled study. *Br Med J* 286:345,1983
28. Ihre T, Johansson C, Seligsson U, et al: Endoscopic YAG-laser treatment in massive upper gastrointestinal bleeding: report of a controlled randomized study. *Scand J Gastroenterol* 16:633, 1981
29. Krejs GJ, Little KH, Westergaard H, et al: Laser photocoagulation for the treatment of acute peptic-ulcer bleeding: a randomized controlled clinical trial. *N Engl J Med* 316:1618, 1987
30. Sargeant IR, Loizou LA, Rampton D, et al: Laser ablation of upper gastrointestinal vascular ectasias: long term results. *Gut* 34:470,1993
31. Laine L: A controlled trial of multipolar electrocoagulation in the treatment of upper gastrointestinal hemorrhage. *Gastroenterology* 90:1508, 1986
32. Laine L: Multipolar electrocoagulation in the treatment of ulcers with nonbleeding visible vessels: a prospective, controlled trial. *Ann Intern Med* 110:510, 1989
33. O'Brien JD, Day SJ, Burnham WR: Controlled trial of small bipolar probe in bleeding peptic ulcers. *Lancet* 1:464,1986
34. Rutgeerts P, Vantrappen E, Van Hootegeem P, et al: NeodymiumYAG laser photocoagulation versus multipolar electrocoagulation for the treatment of severely bleeding ulcers: a randomized comparison. *Gastrointest Endosc* 33:199,1987
35. Johnston JH, Sones JQ, Long BW, et al: Comparison of heater probe and YAG laser in endoscopic treatment of major bleeding from peptic ulcers. *Gastrointest Endosc* 31:175, 1985

36. Matthewson K, Swain CP, Bland M, et al: Randomized comparison of Nd YAG laser, heater probe, and no endoscopic therapy for bleeding peptic ulcers. *Gastroenterology* 98:1239,1990
37. Panes J, Viver J, Forne M, et al : Controlled trial of endoscopic sclerosis in bleeding peptic ulcers, *Lancet* 2 : 1292,1987
38. Chung SC, Leung JW, Steele RJ, et al: Endoscopic injection of adrenaline for actively bleeding ulcers: a randomized trial. *Br Med J* 296:1631,1988
39. Rutgeerts P, Vantrappen G, Broeckaert L, et al: Comparison of endoscopic polidocanol injection and y AG laser therapy for bleeding peptic ulcer. *Lancet* 1:1164,1989
40. Laine L: Multipolar electrocoagulation versus injection therapy in the treatment of bleeding peptic ulcers. a prospective, randomized trial. *Gastroenterology* 99:1303, 1990
41. Chung SC, Leung JW, sung JY, et al: Injection or heat probe for bleeding ulcer. *gastroenterology* 100:33, 1991
42. Barsoum Ms, Bolous FI, El-Rooby AA, et al: Tamponade and injection sclerotherapy in the management of bleeding oesophageal varices. *Br J surg* 69:76,1982
43. Paquet KJ, Feussner H. Endoscopic sclerosis and esophageal balloon tamponade in acute hemorrhage from esophagogastric varices. A prospective controlled randomized trial. *Hepatology* 5:580, 1985
44. Moreto M, Zaballa M, Bernal A, et al: A randomized trial of tamponade or sclerotherapy as immediate treatment for bleeding esophageal varices. *surg Gynecol Obstet* 167:331,1988
45. Soderlund C, Ihre T: Endoscopic sclerotherapy vs. Conservative management of bleeding oesophageal varices: a 5-year prospective controlled trial for emergency and long-term treatment. *Acta Chir scand* 151:449,1985
46. Westaby O, Hayes PC, Gimson AE, et al: Controlled clinical trial of injection sclerotherapy for active variceal bleeding. *Hepatology* 9:274.1989
47. Larson AW, Cohen H, Zweiban B, et al: Acute esophageal variceal sclerotherapy: results of a prospective randomized controlled trial. *JAMA* 255:497,1986

48. The Copenhagen Esophageal Varices sclerotherapy Project: sclerotherapy after first variceal hemorrhage in cirrhosis: a randomized multicenter trial, N Engl J Med 311:1594,1984
49. Cello JP, Grendell JH, Crass RA, et al. Endoscopic sclerotherapy versus portacaval shunt in patients with severe cirrhosis and acute variceal hemorrhage. N Engl J Med 316:11,1987
50. Korula J, Balart L, Radvan G, et al: A prospective, randomized controlled trial of chronic esophageal variceal sclerotherapy. Hepatology 5:584,1985
51. WestabyD, Macdougall BR, Williams R, Improved survival following injection sclerotherapy for esophageal varices: final analysis of a controlled trial, Hepatology 5:827,1985
52. Infante-Rivard C, Esnaola S, Villeneuve JP: Role of endoscopic variceal sclerotherapy in the long-term management of variceal bleeding. a meta-analysis. Gastroenterology 96:1087,1989
53. Schuman BM, Beckman JW, Tedesco FJ, et al: Complications of endoscopic injection sclerotherapy: a review, Am J Gastro 82:823, 1987
54. Marzuk PM, Schwartz JS: Endoscopic sclerotherapy for esophageal varices. Ann Intern Med 100:608,1984
55. Sarles HE, Sanowski RA, Talbert G. Course and complications of endoscopic variceal sclerotherapy: a prospective study of 50 patients.Am J Gastro 80:595, 1985
56. Bornman PC, Kahn O, Terblanche J, et al: Rigid versus fiberoptic endoscopic injection sclerotherapy : a prospective randomized controlled trial in patients with bleeding varices. Ann Surg 208:175, 1988
57. Haynes WC, Sanowski RA, Foutch PG, et al: Esophageal strictures following; endoscopic variceal sclerotherapy: clinical course and response to dilation therapy. Gastrointest Endosc 32:202,1986
58. Monroe P, Morrow CF Jr, Millen JE, et al: Acute respiratory failure after sodium morrhuate esophageal sclerotherapy, Gastroenterology 85:693,1983

59. Cohen LB, Simon C, Korsten MA, et al: Esophageal motility and symptoms after endoscopic injection sclerotherapy, *Olig Ois Sci* 30 :29,1985
60. Seidman E, Weber AM, Morin CL, et al: spinal cord paralysis following; sclerotherapy for esophageal varices. *Hepatology* 4:950,1984
61. Stiegmann GV, Cambre T, Sun JH: A new endoscopic elastic band ligating device, *Gastrointest Endosc* 32:230,1986
62. Stiegmann GV, Goff JS, Michaletz-Onody PA, et al: Endoscopic sclerotherapy as compared with endoscopic ligation for bleeding esophageal varices. *N Engl J Med* 326:1527, 1992
63. Zemel G, Katzen BT, Becker GJ, et al: Percutaneous transjugular portosystemic shunt. *JAMA* 266:390,1991
64. LaBerge JM, Ring EJ, Gordon RL, et al: Creation of transjugular intrahepatic portosystemic shunts with the Wallstent endoprosthesis: results in 100 patients. *Radiology* 187:413,1993
65. Conn HO: Transjugular intrahepatic portal-systemic shunts: the state of the art. *Hepatology* 17:148,1993
66. Donaldson RM Jr, Handy J, Papper S: Five-year follow-up study of patients with bleeding duodenal ulcer with and without surgery. *N Engl J Med* 259:201, 1958
67. Harvey RF, Langman MJS: The late results of medical and surgical treatment for bleeding duodenal ulcer. *Q J Med* 39:539,1970
68. Jackson FC, Perrin EB, Felix WR, et al: A clinical investigation of the portacaval shunt: V. survival analysis of the therapeutic operation. *Ann Surg* 174:672,1971
69. Barnes BA, Ackroyd FW, Battit GE, et al: Elective portasystemic shunts: morbidity and survival data. *Ann surg* 174:76,1971
70. Enquist IF, Karlson KE, Dennis C, et al: statistically valid ten-year comparative evaluation of three methods of management of massive gastroduodenal hemorrhage. *Ann Surg* 162:550,1965
71. Thompson JN, Hemingway AP, McPherson GAD, et al: Obscure gastrointestinal haemorrhage of small-bowel origin. *Br Med J* 288:1663,1984

72. Bunker SR, Brown JM, McAuley RJ, et al: Detection of gastrointestinal bleeding sites: use of in vitro technetium Tc 99m-labeled RBCs. JAMA 247:789,1982
73. Lewis BS, Waye JD: Chronic gastrointestinal bleeding of obscure origin: role of small bowel enteroscopy. Gastroenterology 94:1117, 1988
74. Foutch PG, Sawyer R, Sanowski R A: Push enteroscopy for diagnosis of patients with gastrointestinal bleeding of origin. Gastrointest Endosc 36:337,1990
75. Jensen DM, Machicado GA: Diagnosis and treatment of severe hematochezia: the role of urgent colonoscopy after purge. Gastroenterology 95:1569,1988
76. Winawer SJ, Fleisher M, Baldwin M, et al: Current status of fecal occult blood testing in screening for colorectal cancer. CA 32:100, 1982
77. Hatfield AK, Bozinovich MA, Steiner JA, et al: Colon cancer screening in a large multispecialty group practice. Advances in Cancer Control. Epidemiology and Research. Engstrom PF, Anderson PN, Mortenson LE, Eds. Alan R Liss, Inc, New York, 1984, p 283
78. Simon JB: Occult blood screening for colorectal carcinoma. a critical review. Gastroenterology 88:820,1985
79. Ahlquist DA, McGill DB, Schwartz S, et al: Fecal blood levels in health and disease: a study using HemoQuant. N Engl J Med 312:1422,1985
80. Teague RH, Thomson JR, Manning AP, et al: Colonoscopy for investigation of unexplained rectal bleeding. Lancet 1:1350,1978
81. Babb RR, Beal CB: Use of a duodenal capsule for localization of upper gastrointestinal haemorrhage. Gut 15:492,1974
82. Hastings PR, Skillman JJ, Bushnell LS, et al: Antacid titration in the prevention of acute gastrointestinal bleeding: a controlled randomized trial in 100 critically ill patients. N Engl J Med 298:1041, 1978
83. Borrero E, Margolis IB, Bank S, et al: Antacid versus sucralfate in preventing acute gastrointestinal bleeding: a randomized trial in 100 critically ill patients. Am J surg 148:809,1984

84. Peura DA, Johnson LF: Cimetidine for prevention and treatment of gastroduodenal mucosal lesions in patients in an intensive care unit. *Ann Intern Med* 103:173,1985
85. Ostro MJ, Russell JA, Soldin SJ, et al: Control of gastric pH with cimetidine: boluses versus primed infusions. *Gastroenterology* 89:532,1985
86. Cohen MM, McCready DR, Clark L, et al. protection against aspirin-induced antral and duodenal damage with enprostil: a double-blind endoscopic study. *Gastroenterology* 88:382,1985
87. Graham DY, Agrawal NM, Roth SH: Prevention of NSAID-induced gastric ulcer with misoprostol: multicentre double-blind, placebo controlled trial. *Lancet* 2:1277,1988
88. Lebrec D, Poynard T, Hillon P, et al: Propranolol for prevention of recurrent gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis: a controlled study. *N Engl J Med* 305:1371, 1981
89. Lebrec D, Poynard T, Bemuau J, et al: A randomized controlled study of propranolol for prevention of recurrent gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis: a final report. *Hepatology* 4:355, 1984
90. Burroughs AK, Jenkins WJ, Sherlock S, et al: Controlled trial of propranolol for the prevention of recurrent variceal hemorrhage in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 309:1539,1983
91. Villeneuve JP, Momier-Layrargues P, Infante-Rivard C, et al: Propranolol for the prevention of recurrent variceal hemorrhage: a controlled trial. *Hepatology* 6:1239,1986
92. Conn HO, Lindenmuth WW, May CJ, et al: Prophylactic portacaval anastomosis. *Medicine (Baltimore)* 51:27,1972
93. Paquet KJ: Prophylactic endoscopic sclerosing treatment of the esophageal wall in varices-a prospective controlled randomized trial. *Endoscopy* 14:4, 1982
94. Witzel L, Wolbergs E, Merki H: Prophylactic endoscopic sclerotherapy of esophageal varices: a prospective controlled study. *Lancet* 1:773, 1985

95. Piai G, Cipolletta L, Claar M, et al: Prophylactic sclerotherapy of high risk esophageal varices: results of a multicentric prospective controlled trial. *Hepatology* 8:1495,1988
96. Koch H, Henning H, Grimm H, et al: Prophylactic sclerosing of esophageal varices-results of a prospective controlled study. *Endoscopy* 18:40,1986
97. The Veterans Affairs Cooperative Variceal Sclerotherapy Group: Prophylactic sclerotherapy for esophageal varices in men with alcoholic liver disease: a randomized, single-blind, multicenter clinical trial. *N Engl J Med* 324:1779,1991
98. Santangelo W, Dueno M, Estes B, et al: Prophylactic sclerotherapy of large esophageal varices. *N Engl J Med* 318:814, 1988
99. Sauerbruch T, Wotzka R, Kopcke W, et al: Prophylactic sclerotherapy before the first episode of variceal hemorrhage in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 319:8,1988
100. Pascal JP, Cales P: Propranolol in the prevention of first upper gastrointestinal tract hemorrhage in patients with cirrhosis of the liver and esophageal varices. *N Engl J Med* 317:856,1987
101. The Italian Multicenter Project for Propranolol in Prevention of Bleeding: Propranolol for prophylaxis of bleeding in cirrhotic patients with large varices: a multicenter, randomized clinical trial. *Hepatology* 8:1, 1988
102. Ideo G, Bellati G, Fesce E, et al: Nadolol can prevent the first gastrointestinal bleeding in cirrhosis: a prospective, randomized study. *Hepatology* 8:1,1988

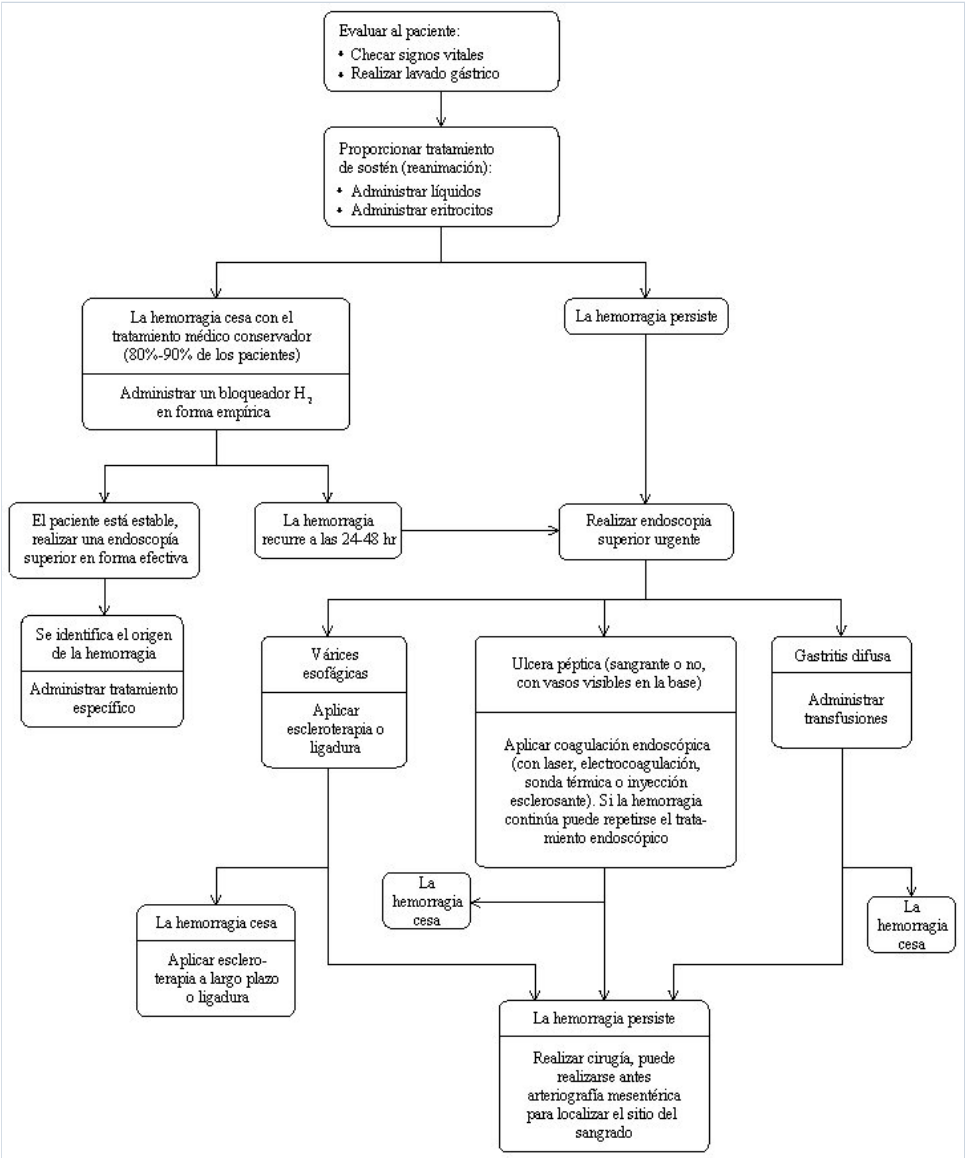


Figura 1 Diagnóstico y tratamiento de la hemorragia del tubo digestivo alto Este algoritmo muestra el enfoque diagnóstico y el tratamiento de un paciente con hemorragia del tubo digestivo alto.



Figura 3a Electrocoagulación de vasos sangrantes Un vaso sangrante, que se observa adyacente a una úlcera duodenal (a), puede controlarse por electrocoagulación con una sonda bipolar (b). La sonda se observa en la esquina inferior izquierda.



Figura 3b Electrocoagulación de vasos sangrantes Un vaso sangrante, que se observa adyacente a una úlcera duodenal (a), puede controlarse por electrocoagulación con una sonda bipolar (b). La sonda se observa en la esquina inferior izquierda.

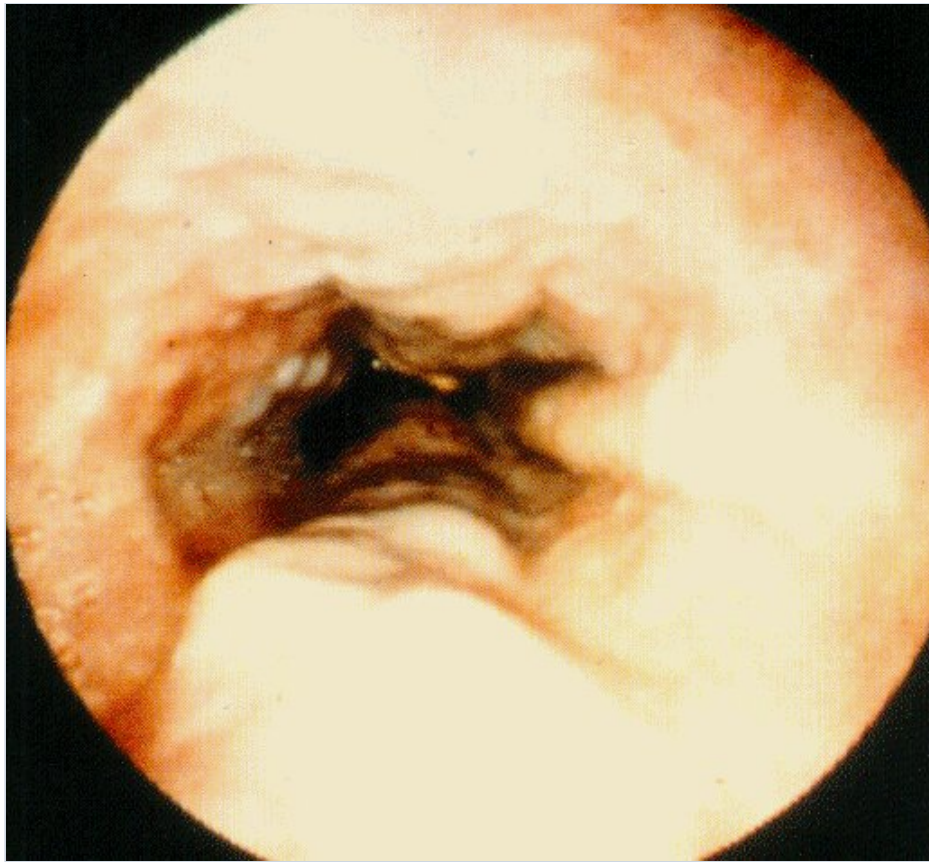


Figura 4a Escleroterapia endoscópica La escleroterapia endoscópica es un método eficaz para controlar las várices sangrantes. Una várice esofágica grande, grado 4, (a) se inyecta con un agente hemostático. Después de la inyección la aguja se retira de la várice (b) y ocurre cierto sangrado. La várice inyectada es ligeramente más grande que antes de la inyección. El sitio de punción se localiza justo junto a la punta de la aguja.

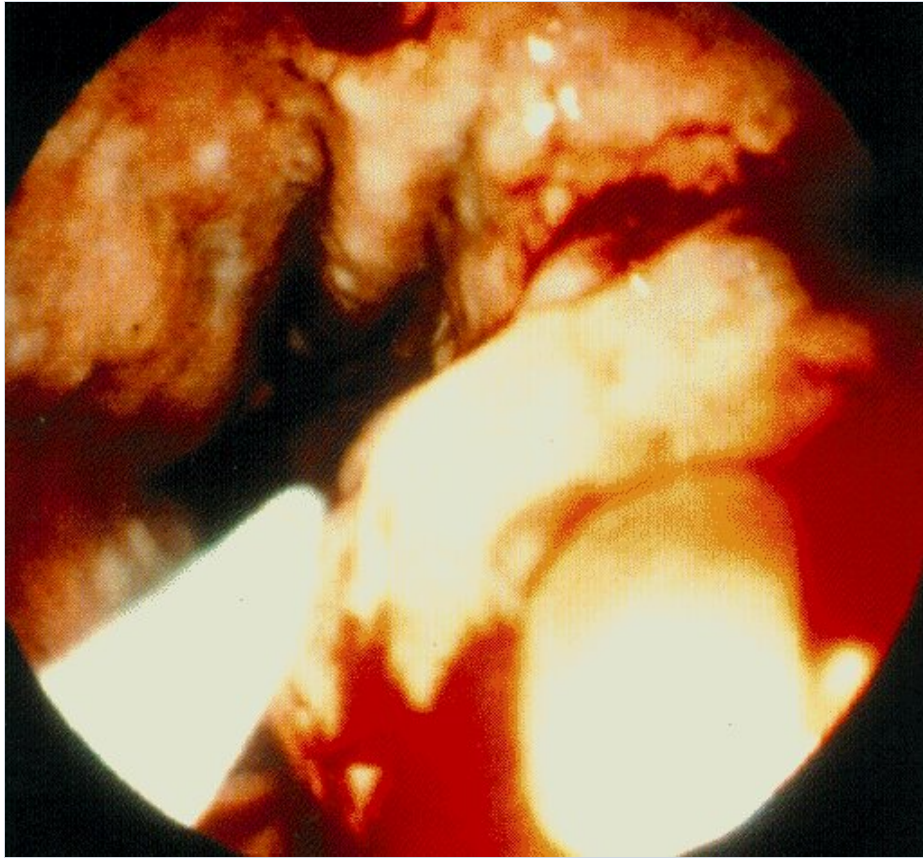


Figura 4b Escleroterapia endoscópica La escleroterapia endoscópica es un método eficaz para controlar las várices sangrantes. Una várice esofágica grande, grado 4, (a) se inyecta con un agente hemostático. Después de la inyección la aguja se retira de la várice (b) y ocurre cierto sangrado. La várice inyectada es ligeramente más grande que antes de la inyección. El sitio de punción se localiza justo junto a la punta de la aguja.

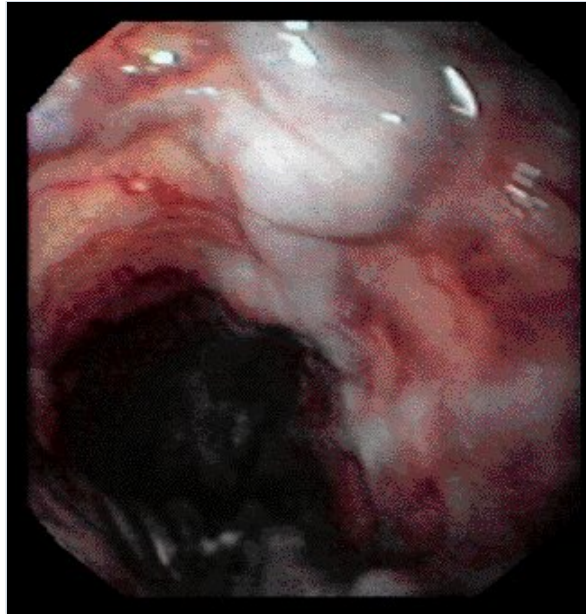


Figura 5a Ulceración posligadura (a) La endoscopia del tubo digestivo alto revela várices esofágicas. (b) Se realiza ligadura de dos várices. (c) Es posible observar una úlcera poco profunda en el sitio de la ligadura 2 semanas después del procedimiento.



Figura 5b Ulceración posligadura (a) La endoscopia del tubo digestivo alto revela várices esofágicas. (b) Se realiza ligadura de dos várices. (c) Es posible observar una úlcera poco profunda en el sitio de la ligadura 2 semanas después del procedimiento.



Figura 5c Ulceración posligadura (a) La endoscopia del tubo digestivo alto revela várices esofágicas. (b) Se realiza ligadura de dos várices. (c) Es posible observar una úlcera poco profunda en el sitio de la ligadura 2 semanas después del procedimiento.

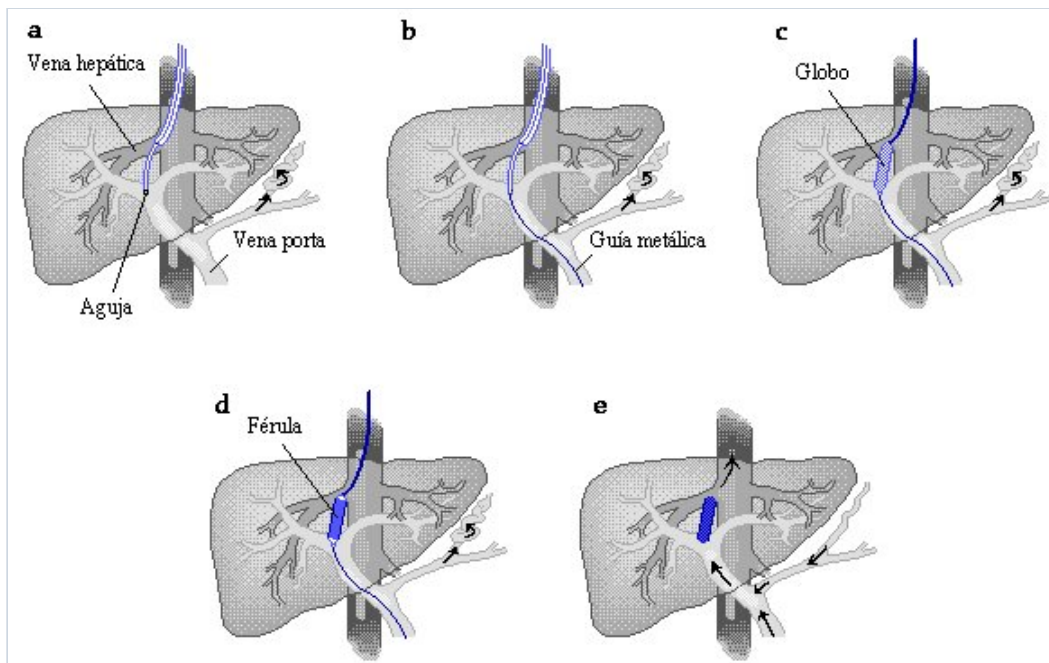


Figura 6 Derivación portosistémica intrahepática Esta figura muestra los pasos que se realizan en la colocación de la derivación portosistémica intrahepática transyugular. (a) Se avanza una aguja transeptal modificada de la vena hepática a la porta a través de un catéter angiográfico insertado por la vena yugular. (La flecha indica el flujo de fuga hepática en una vena coronaria agrandada.) (b) Se avanza una guía metálica a través de la aguja hacia al vena porta. (c) Se coloca un globo de angioplastia sobre la guía de alambre, que se expande dentro del trayecto intraparenquimatoso hepático. (d) Se expande una férula Wallstent , colocada sobre un catéter, para unir las venas hepática y porta. (e) La férula funciona como una derivación intrahepática de la vena porta a la hepática. Al aumentar el flujo hepatopetal, la vena coronaria disminuye en diámetro.

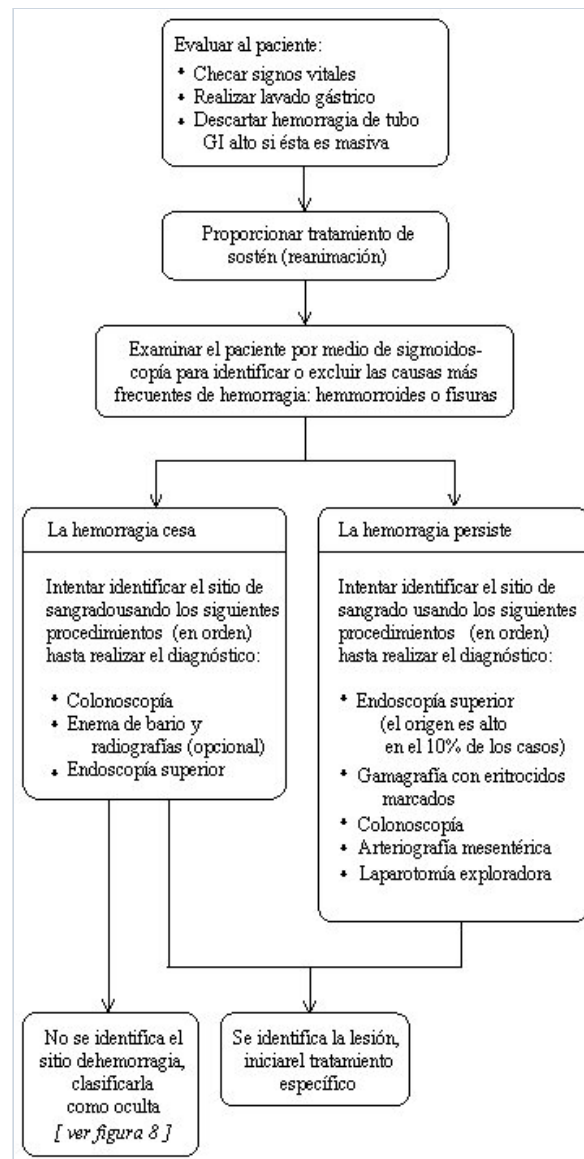


Figura 7 Diagnóstico de la hemorragia de tubo digestivo bajo Este algoritmo muestra el enfoque diagnóstico de un paciente con hemorragia del tubo digestivo bajo.

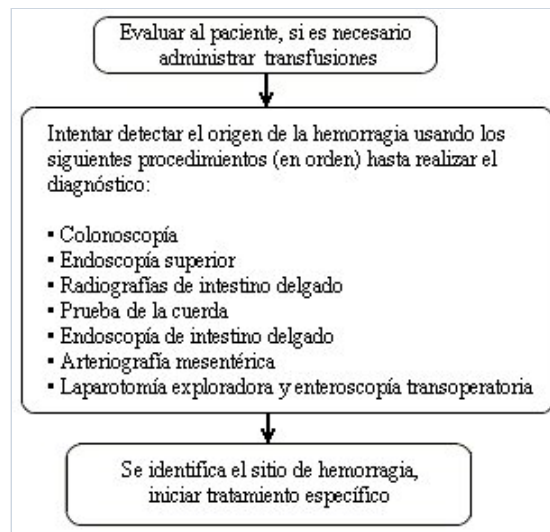


Figura 8 Diagnóstico del sangrado de tubo digestivo oculto Este algoritmo muestra el enfoque diagnóstico de un paciente con hemorragia gastrointestinal crónica oculta.

XI ENFERMEDADES QUE PRODUCEN MALABSORCION Y MALADIGESTION

DR. CHARLES M. MANSBACH II.

Definición

Típicamente malabsorción significa alteración en la absorción de grasa (esteatorrea), porque la medición de la absorción de grasa ha sido y aún es el mejor indicador de la normalidad del proceso global de absorción de nutrientes. Sin embargo, en ciertas condiciones la absorción de grasa puede ser normal y se absorben mal otras sustancias específicas, como hierro, calcio, sales biliares o, en algunos padecimientos hereditarios, aminoácidos específicos, disacáridos o monosacáridos.

Etiología

Al considerar las causas de malabsorción de grasas existen tres posibilidades generales: enfermedad del intestino delgado, afección hepática o de las vías biliares, e insuficiencia pancreática exócrina [*ver tabla 1*].

Tabla 1 Causas de síndrome de malabsorción

Enfermedades del intestino delgado • Enteropatía sensible al gluten • Esprue tropical • Esprue colagenoso • Enteritis eosinofílica • Enteritis por radiación • Amiloidosis • Mastocitosis • Abetalipoproteinemia • Enfermedad de Whipple • Linfangiectasia intestinal • Linfoma intestinal • Enfermedad isquémica del intestino • Infestación por <i>Giardia lamblia</i> • SIDA Síndrome de intestino corto • Resección ileal • Ileítis (v.gr., enfermedad de Crohn)	Enfermedades del páncreas • Pancreatitis crónica • Fibrosis quística • Cáncer Enfermedades del hígado y de las vías biliares • Cirrosis/enfermedad del parénquima hepático • Síndrome de colestasis intrahepática • Colestasis debida a obstrucción extrahepática Defectos combinados o múltiples en la digestión y absorción • Hipertiroidismo • Diabetes mellitus • Síndrome carcinoide • Síndrome de Zollinger-Ellison • Pastastrectomía (tipo Billroth II)

La afección del intestino delgado puede causar la presencia de cantidades moderadas de grasa en las heces (7 a 30 g/día con una dieta de 100 g de grasa). Los pacientes con enfermedad intestinal pueden perder proteínas (enteropatía perdedora de proteínas) a través de la mucosa intestinal, lo que causa una menor concentración de albúmina en suero. También pueden existir deficiencias de vitaminas liposolubles (i.e., vitaminas A, D, E y K). Los pacientes pueden no absorber bien la vitamina B₁₂ por afección grave del íleon terminal o por resección del mismo (por lo general más de 60 cm). También puede absorberse mal el ácido fólico y puede ocurrir hipocalcemia e hipomagnesemia.

Los pacientes con enfermedad hepática o de las vías biliares suelen tener solo pequeños incrementos de grasa en las heces (7 a 15 g/día) y malabsorción de vitaminas liposolubles.

Los pacientes con insuficiencia exócrina del páncreas pueden tener hasta 80 g de grasa/día en las heces. La grasa que pueden absorber es resultado de la acción de las lipasas gástricas.

Manifestaciones clínicas

Los síntomas de la malabsorción son diversos. En el caso más obvio el paciente refiere pérdida de peso a pesar de un

buen apetito. En estos casos existe un cambio claro en la calidad de las heces y aumento en el número de evacuaciones. La consistencia del excremento disminuye y, cuando existe exceso de grasa, las heces son fétidas y son difíciles de eliminar en el inodoro. Pueden aparecer gotas de aceite o una capa lípida en el agua. El exceso de gas en las heces causa que estas floten.¹

Dependiendo de los constituyentes de la dieta que no se absorban, los pacientes pueden sufrir distensión abdominal, borgorismos, cólicos abdominales (intolerancia a la lactosa), equímosis fáciles (deficiencia de vitamina K), osteopenia o tetania (deficiencia de vitamina D y malabsorción de calcio), deficiencia de hierro o ceguera nocturna (deficiencia de vitamina A). Los casos más complejos son aquellos en los que no se piensa en malabsorción por falta de cambio en la calidad de las heces.

La diarrea de la malabsorción se clasifica como osmótica y suele desaparecer durante el ayuno. En la malabsorción de grasas la diarrea es causada no solo por las partículas osmóticamente activas excesivas, sino también por los ácidos grasos, que estimulan la secreción de Cl^- dependiente de monofosfato cíclico de adenosina (AMPC).

Varios datos físicos específicos de algunas enfermedades pueden acompañar al estado de malabsorción y ayudar en el diagnóstico. Por ejemplo, pueden existir cambios cutáneos de esclerodermia o dermatitis herpetiforme, así como signos de neuropatía diabética. Aunque la tirotoxicosis puede asociarse con exceso de grasa en el excremento, los pacientes con tirotoxicosis suelen comer en forma exagerada pero absorben un porcentaje normal de la grasa de la dieta (95 por ciento) por lo que en realidad no sufren malabsorción.

Pruebas para investigar malabsorción

Las pruebas para investigar malabsorción incluyen la determinación de si existe un exceso de grasa en las heces [ver *tabla 2*]. La proteína es producida en grandes cantidades por el tubo digestivo, en especial el páncreas, lo que hace que la creatinina sea difícil de interpretar. Los carbohidratos mal absorbidos que llegan al colon pueden ser metabolizados por las bacterias colónicas a ácidos grasos de cadena corta, que en parte se absorben en el colon. Esto hace que la medición cuantitativa de la absorción de carbohidratos sea poco exacta, aunque ocurre reducción en el pH de las heces, lo que indica la excreción de una cantidad excesiva de ácidos grasos de cadena corta.

Tabla 2 Pruebas funcionales de digestión y absorción

	<i>Características</i>	<i>Utilidad clínica</i>
Análisis de grasa en heces		
Cualitativo	Estudio microscópico simple en busca de aumento en los glóbulos de grasa	Una buena prueba de rastreo en casos en los que existe un aumento moderado de grasa de las heces, pero es preferible el análisis cuantitativo de la grasa en materia fecal
Cuantitativo	Análisis químico de la excreción de grasa en un periodo de 72 horas por medio de cuantificación con NaOH; es la prueba de mayor sensibilidad para la asimilación de grasas; valor normal < 6 g por día; no distingue alteraciones del intestino delgado, pancreáticas o lumbinales	Es la prueba más importante para la identificación de malabsorción o malabsorción; está indicada en todos los pacientes en los que se sospecha mala asimilación
Absorción de xilosa	Siendo una pentosa que no requiere de digestión luminal o por la superficie intestinal, la xilosa permite la evaluación de la función del intestino delgado; normalmente se excretan en la orina más de 4 g en cinco horas después de la ingestión de 25 g; el valor de xilosa plasmática deberá ser de 10 a 20 mg/dl por 1.73 m ² de su perficie corporal entre 60 y 75 min	Indicada siempre que la determinación cuantitativa de grasa en heces sea anormal; no es tan sensible como el análisis de grasa, pero lo caliza la alteración en el intestino delgado
Radiología del intestino delgado	Permite un análisis de la continuidad del intestino delgado, así como identificación de divertículos o alteraciones en la mucosa; un páncreas afectado puede proyectarse sobre el duodeno	Indicada cuando la excreción cuantitativa de grasa en heces esté aumentada
Biopsia del intestino delgado	Permite un examen histológico directo de la mucosa; ocurren alteraciones características en varios padecimientos que producen malabsorción	Indicada cuando la excreción de grasa en heces esté aumentada sobre todo si la prueba de xilosa o la radiología del intestino delgado son anormales; puede efectuarse un ensayo para disacaridasas en una porción de la biopsia
Prueba respiratoria con ácidos biliares	Cuando existe proliferación bacteriana en el intestino delgado o enfermedad en el íleon que produzca malabsorción, el ácido glucocólico-C ¹⁴ (5 µCi) será deconjugado, metabolizado y excretado por los pulmones como CO ₂ ¹⁴	Indicada en pacientes con esteatorrea comprobada en quienes se sospeche que la causa sea proliferación bacteriana o disfunción ileal
Prueba de bentiromida	El péptido unido en esta arilamina se divide en forma específica por la quimi tripsina	Indicada cuando la excreción fecal de grasas está aumentada;

	intraluminal para producir PABA, que es absorbido con rapidez y excretado por el intestino	menos sensible que el análisis cuantitativo de grasa pero, cuando es positiva establece insuficiencia de niveles de enzimas digestivas pancreáticas intraduodenales

MEDICION DE LA GRASA FECAL

La grasa fecal puede medirse en forma cualitativa y cuantitativa. La medición cualitativa de la grasa fecal usando la tinción Sudán II ha demostrado ser muy exacta,² en especial si se excretan cantidades significativas de grasa. Como con muchas pruebas cualitativas, la destreza del observador es importante para el éxito de la prueba.

La medición cuantitativa de la grasa fecal es el parámetro con el que se comparan todas las otras pruebas. Es importante recordar que la prueba no puede realizarse a menos que el paciente sea capaz de ingerir por lo menos 80 g, y de preferencia 100 g, de grasa por día.

PRUEBA DE ABSORCION DE XILOSA

La capacidad del paciente para absorber el azúcar xilosa evalúa el área de absorción del intestino. A diferencia de la glucosa, la xilosa no se absorbe en forma activa por el intestino, sino por un proceso lento de difusión pasiva. Se administran 25 g por vía oral de xilosa y se recolecta la orina durante 5 horas. La excreción normal en orina es mayor de 4 g de xilosa en 5 horas. Para asegurar un flujo urinario adecuado el paciente debe beber 500 ml de agua después de la xilosa. Esta ingesta debe producir un volumen urinario de por lo menos 300 ml durante el periodo de recolección. Deben excretarse más de 4 g de xilosa. La excreción de xilosa puede ser baja en forma falsa en pacientes con menor función renal o con ascitis, ya que la xilosa se diluye en el líquido de ascitis. Para evitar este error se aconseja medir la concentración de xilosa en sangre. La xilosa no absorbida alcanza el colon y puede ser metabolizada por las bacterias locales a hidrógeno. El hidrógeno puede cuantificarse en la respiración, y se ha reportado que esta prueba es tan exacta como la medición de xilosa en el suero o la orina.

ESTUDIOS DE IMAGEN

La placa simple o el ultrasonido abdominal no suelen ser útiles en la mayoría de los casos de malabsorción. Sin embargo, el 30 por ciento de los casos de pancreatitis crónica tienen calcificaciones visibles en la placa simple de abdomen. La detección de calcificaciones puede aumentar si se usa tomografía computada o ultrasonido. La TC o el ultrasonido pueden identificar conductos pancreáticos dilatados, otro signo característico de la pancreatitis crónica. La pancreatografía endoscópica retrógrada (PER) puede también ser útil cuando se observan cambios en los conductos indicativos de pancreatitis crónica.

La placa simple del intestino delgado puede ayudar en el diagnóstico de varias alteraciones. La presencia de divertículos del intestino delgado, de alteración en la peristalsis, como se observa en la esclerodermia, o de dismotilidad intestinal idiopática, puede apoyar la sospecha de proliferación bacteriana. El examen cuidadoso del íleon terminal puede identificar enfermedad de Crohn. Pueden identificarse estenosis en algunos pacientes con lesión por radiación o lesión causada por antiinflamatorios no esteroides. La hipoalbuminemia que afecta al intestino delgado puede originar el llamado signo de pila de monedas.

BIOPSIA DEL INTESTINO DELGADO

Un patólogo experto puede ayudar en el diagnóstico de la enteropatía sensible al gluten (con o sin dermatitis herpetiforme), esprue hipogamaglobulinémico, esprue tropical, enfermedad de Whipple, enfermedad por complejo *Mycobacterium avium*, síndrome de estasis, amiloidosis y linfangiectasia intestinal.

EVALUACION DE LA FUNCION EXOCRINA DEL PANCREAS

Es necesario que se destruya más del 90 por ciento de la función exócrina del páncreas antes de que ocurra malabsorción.³ La prueba más sensible requiere el paso de una sonda de doble luz.⁴ Se administra secretina o colecistoquinina (CKK) por vía intravenosa y se recolectan en forma separada las secreciones gástrica y duodenal. Cuando se administra la secretina se miden el volumen del líquido duodenal y la concentración de bicarbonato. Si se administra CKK se determina la actividad de la lipasa o la tripsina usando sustratos apropiados.

La prueba no invasiva de bentiromida se basa en la acción de la tripsina sobre la bentiromida para originar ácido aminobenzoico (PABA) y benzoil-tirosina [ver figura 1]. El PABA se absorbe con facilidad por el intestino y se excreta en la orina. En las personas sanas, cuando se ingieren 500 mg de bentiromida, el 57 por ciento o más del PABA aparece en la orina en 6 horas. En los pacientes con pancreatitis crónica la cantidad de PABA excretado es significativamente menor, en promedio de 42 por ciento. Usando la excreción de 57 por ciento como límite, la sensibilidad es del 67 al 80 por ciento y la especificidad es del 95%.⁵ El PABA puede también medirse en el plasma 120 minutos después de la ingestión de bentiromida, lo que aumenta la sensibilidad de la prueba.⁶ Las mediciones en plasma son útiles en los casos de menor excreción renal, que pueden ocurrir en ancianos. El PABA se identifica por colorimetría y, por lo tanto, otras arilaminas pueden interferir con su determinación (v.gr., acetaminofén, lidocaína, procainamida, sulfonamidas y diuréticos tiacídicos).⁷ En los casos en los que está alterada la absorción intestinal, como en el esprue, la absorción de PABA liberado puede disminuir, causando una recuperación en orina falsamente baja. Por desgracia, la prueba de bentiromida se vuelve positiva solo cuando la glándula está destruida en más del 90 por ciento. De cualquier modo, al considerar el estudio de un paciente con esteatorrea la prueba de bentiromida puede ser útil porque se requiere una destrucción semejante de la glándula para provocar esteatorrea.

Figura 1
Bioquímica de la quimotripsina

Aunque la gran mayoría de las proteasas y lipasas pancreáticas se almacenan en gránulos de zimógeno y son liberadas de la porción apical de la célula pancreática exócrina hacia el conducto pancreático, un pequeño porcentaje se fuga al intersticio de la glándula, es transportado en la circulación y puede ser medido (i.e., por un ensayo de tripsinógeno en suero). Debido a que el péptido activador de tripsina aún no es liberado y porque cualquier cantidad de tripsina activa se une con rapidez a la alfa1-antitripsina, la forma circulante libre de la tripsina es el tripsinógeno. En los pacientes con pancreatitis crónica e insuficiencia pancreática la concentración sérica de tripsinógeno es menor que en personas sanas (2 a 18 ng/ml, comparado con 29 a 79 ng/ml en gente sana).⁸ El nivel bajo de tripsinógeno en suero parece tener un mayor grado de especificidad para pancreatitis crónica, aunque muy modesta sensibilidad.

Los ácidos biliares se sintetizan a partir del colesterol en el hígado y requieren conjugarse con glicina o taurina antes de ser excretados hacia el intestino a través del colédoco. Los ácidos biliares conjugados solubilizan los productos de la hidrólisis de triacilglicerol en micelas complejas, lo que facilita la absorción rápida de los lípidos de la dieta. Los ácidos biliares no se absorben en el intestino proximal con los lípidos de la dieta sino en el íleon distal. El reservorio de ácidos biliares recircula seis veces al día. Alrededor del 95 por ciento de los ácidos biliares se reabsorben y recirculan en la circulación enterohepática cada día, y aparecen en las heces aproximadamente 0.5 g de ácidos biliares, lo que equivale a la tasa de síntesis hepática en condiciones estables. Si los ácidos biliares no se absorben en forma adecuada ocurre diarrea (enteropatía colerética). En ausencia completa de sales biliares los ácidos grasos se absorben en forma menos eficaz y aparecen hasta el 25 a 50 por ciento de los lípidos ingeridos en el excremento. En los pacientes con diarrea idiopática o con diarrea después de resección ileal (> 30 cm), la malabsorción de sales biliares es una posibilidad etiológica. También los niños que tienen diarrea inexplicable pueden tener un defecto congénito del transporte de ácidos biliares dependiente de sodio en el íleon terminal.⁹

Para probar la presencia de malabsorción de sales biliares existen dos métodos, no disponibles en todos los sitios. El primero es la prueba respiratoria con ácido ¹⁴C-glicocólico y la segunda es la prueba de absorción de ácido homocólico-aurina marcado con selenio 75 (⁷⁵SeHCAT). En la primera [ver figura 2], se administra por vía oral una cantidad determinada de ácido ¹⁴C-glicocólico. Muchas bacterias son capaces de hidrolizar la unión amida y liberar la ¹⁴C-glicina; ésta es absorbida y se produce ¹⁴CO₂ en el hígado o es metabolizada en la luz intestinal a ¹⁴CO₂. En cualquier caso, aparece ¹⁴CO₂ en cantidades mesurables en el aliento. El porcentaje de la dosis ingerida que se excreta en la respiración aumenta si la luz intestinal contiene más bacterias de lo normal o si llega un exceso de sales biliares al colon. Incluso un medicamento antiseptor gástrico puede aumentar la población de bacterias en el intestino a un nivel que cause una prueba del aliento anormal,¹⁰ como en el caso de la estasis intestinal. La utilidad de esta prueba es como indicador de malabsorción de ácidos biliares, por lo que es limitada. La prueba ⁷⁵SeHCAT tiene mayor utilidad clínica por su estrecha correlación con la excreción de colato y la facilidad de medición de la retención de ⁷⁵Se por la cámara gama de cuerpo total. Las personas normales retienen más del 19 por ciento de una dosis administrada por vía oral de ⁷⁵Se después de 7 días, mientras que los pacientes con disfunción significativa o resección de íleon retienen menos del 12 por ciento.¹¹

Figura 2
Prueba del aliento para ácidos biliares

Enfermedades del intestino delgado que producen malabsorción

ENTEROPATIA SENSIBLE AL GLUTEN

La enteropatía sensible al gluten (ESG) se denominó alguna vez enfermedad celiaca en niños y esprue idiopático o no tropical en adultos. En 1960 se reconoció que estas enfermedades eran la misma, estaban causadas por la principal proteína del trigo, el gluten, y más específicamente, por su componente soluble en alcohol, la gliadina.¹²

Factores genéticos y etiológicos

La ESG es menos común en los Estados Unidos que en Europa occidental. Se asocia con los haplotipos DqA1*0501, DqB1*0201, HLA-B8 y DRw3. En grupos de gemelos monocigotos, la mayoría de los gemelos opuestos al caso índice no tienen ESG. Esto ha apoyado que existe otro factor desconocido (no genético) que es importante como causa de la enfermedad.

Patogenia

Las causas de esteatorrea en la ESG son muchas. Las células que producen CCK están disminuidas en número o son tan defectuosas que la cantidad de CCK presente en la mucosa duodenal está muy reducida.¹² Esto causa una menor cantidad de lipasa pancreática y ácidos biliares que llegan a la luz intestinal en respuesta a los lípidos de la dieta. Las células de las criptas intestinales son las principales células secretoras de fluido del intestino, por secreción de Cl⁻ dependiente de AMPc con abundante agua asociada. En la ESG la porción de la cripta del complejo veloso está muy expandido, causando mayor secreción de agua. Debido a que las células de la punta de la velosidad, que normalmente absorben el agua, están dañadas y disminuidas en número, la absorción de agua y electrolitos no es tan eficaz como la normal y el intestino se vuelve secretor.¹² Esto reduce aún más la concentración de ácidos biliares en la luz intestinal, más de lo esperado solo por la menor liberación de CCK. La capacidad de los ácidos biliares para solubilizar los productos de la lipólisis depende de la presencia de sales biliares a una concentración mayor de la concentración micelar crítica (CMC) de 1.4 mM.¹³ En condiciones normales, el intestino tiene una concentración posprandial de sales biliares de 10 mM.¹⁴ Los bordes en cepillo en la superficie de los enterocitos maduros se afectan mucho en la ESG. Además, las estructuras velosas se aplanan. Estas dos condiciones causan reducción importante de la superficie en la que se absorben los lípidos. La severidad de la reducción del área de absorción puede calcularse por la prueba de absorción de D-xilosa. Los enterocitos en la superficie del intestino no son tan maduros como los enterocitos normales porque su frecuencia de recambio está muy aumentada. Es probable que esto reduzca la capacidad para procesar los lípidos en forma normal.

Diagnóstico

Manifestaciones clínicas Aunque la ESG puede iniciar en la infancia y responder a la supresión de gluten, los niños con la enfermedad sufren remisión en la adolescencia, incluso si ingieren una dieta que contenga gluten. Como adultos, estos pacientes, 25 o más de los cuales tuvieron síntomas en la infancia, pueden presentar molestias diversas, por lo común pérdida de peso, fatiga, cólicos abdominales, distensión, meteorismo y diarrea (esteatorrea), aunque puede no haber pérdida del apetito. En algunos la enfermedad tiene inicio insidioso y los síntomas son leves. Es solo después de que son tratados que estos pacientes se dan cuenta, en retrospectiva, lo enfermos que estaban. En estudios de población en los cuales la presencia de la enfermedad se estableció por biopsia intestinal, las personas con trastornos que justificaron la biopsia con frecuencia estaban asintomáticos, pero tenían menor estatura que los hermanos no afectados. Debido a que no existe ningún dato específico para el diagnóstico, en especial si no existe esteatorrea clínicamente evidente, el diagnóstico de la ESG puede retrasarse. Esto es especialmente cierto en pacientes que no tienen esteatorrea pero sí osteoporosis, equimosis fáciles como resultado de la deficiencia de vitamina K o anemia por deficiencia de hierro inexplicable.

Pruebas de laboratorio El diagnóstico depende de los datos en la biopsia del intestino delgado [ver figura 3]. Los datos clásicos incluyen atrofia vellosa parcial o completa, enterocitos de apariencia anormal en las puntas de las vellosidades, aumento de los linfocitos intraepiteliales, un infiltrado en la lámina propia que consiste principalmente de linfocitos y macrófagos, aumento en el tamaño de las criptas tanto vertical como horizontal, y aumento en el

número de figuras mitóticas.¹² Estas características, aunque típicas, no son patognomónicas. Para que el diagnóstico sea definitivo el paciente debe responder al tratamiento dietético. Puede esperarse mejoría sintomática en el 80 por ciento de los pacientes en 1 mes, pero la mejoría histológica es mucho más lenta. Un 10 por ciento de los pacientes no responde sino hasta los 2 meses, y el resto puede tardar hasta 2 años. Incluso bajo control dietético estricto, la biopsia puede no normalizarse. Lo más frecuente es que el paciente permanezca bien controlado mientras reciba la dieta, pero muchos pacientes rompen la dieta por situaciones diversas o creyendo que están curados. Esto causa en forma inevitable recurrencia de los síntomas, lo que confirma el diagnóstico.

Figura 3a Esprue celiaco e insuficiencia pancreática exócrina: biopsias	Figura 3b Esprue celiaco e insuficiencia pancreática exócrina: biopsias

Además de la biopsia intestinal, la presencia de anticuerpos contra endomisio es la única otra prueba útil. Este anticuerpo está presente en hasta el 95 por ciento de los casos y rara vez en sujetos controles.¹⁵ Otras pruebas de malabsorción, como la prueba de absorción de D-xilosa o de grasas en las heces pueden ser anormales. También puede existir reducción en los factores de la coagulación, anemia causada por deficiencia de folato o hierro u osteoporosis. Sin embargo, ninguno de estos datos es específico de ESG.

Tratamiento

El tratamiento de la ESG consiste en una dieta estricta de eliminación de gluten, no trigo, centeno o cebada. La avena parece ser segura, pero suele evitarse durante la fase temprana, cuando se está evaluando la respuesta a la dieta. En ocasiones es difícil seguir la dieta porque muchos alimentos tienen un contenido oculto de gluten. Es importante la dieta con eliminación con gluten porque los pacientes que no reciben tratamiento tienen mayor posibilidad de desarrollar linfoma intestinal.¹⁶ Pueden ser útiles al respecto los grupos de apoyo, como el organizado por la Sociedad Celiaca en los Estados Unidos, en especial si la enfermedad es de diagnóstico reciente. La información sobre qué buscar en las etiquetas y recetas interesantes puede ser muy útil para mantener al paciente en el regimen dietético. Durante el periodo de prueba, incluso la cerveza, la ale y el whisky pueden contener suficiente gluten para sensibilizar al paciente, por lo que no deben consumirse. Después de evaluar la respuesta a la dieta pueden probarse estas bebidas, si se desea, para determinar si el paciente es sensible. Otro productos que no suele pensarse que contienen gluten pero así es incluyen los helados, las hostias de comulgar e incluso algunos medicamentos (como excipiente). A pesar de las restricciones, existen muchas opciones dietéticas para el paciente, incluyendo ciertos cereales, leche, queso, huevos, carne, pollo, pescado, chocolate y productos hechos de maíz, arroz o harina de papa.

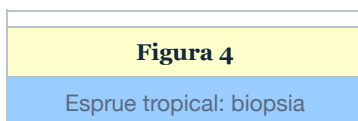
Si el paciente no responde a la dieta, la causa más probable es que la dieta no ha sido suficientemente estricta. En este caso es útil que un dietista revise la historia dietética del paciente.¹² Con menos frecuencia el paciente tendrá un síndrome de estasis o insuficiencia pancreática. Cuando se diagnostican estos problemas y se tratan con éxito, el paciente presenta buena respuesta a la dieta.

Dermatitis herpetiforme y ESG

Muchos pacientes con dermatitis herpetiforme tienen ESG.¹⁷ En las rodillas, codos, hombros y glúteos aparecen lesiones ampollosas muy pruriginosas. La biopsia de piel en la dermatitis herpetiforme característicamente muestra depósitos de inmunoglobulina A (IgA). Al establecer la dieta sin gluten mejoran las lesiones tanto dermatológicas como intestinales, lo que indica una relación entre ambas. Sin embargo, las lesiones de la piel responden al tratamiento con dapsona y las intestinales no, lo que sugiere que también existen diferencias entre las dos.

Esprue tropical

El esprue tropical es una enfermedad de malabsorción que aparece en ciertas áreas del mundo, en especial los trópicos, entre la población local y los turistas. Al considerar esta enfermedad, debe notarse que las biopsias intestinales obtenidas de residentes normales de estas regiones o de turistas que viven fuera de los grandes hoteles se clasificarían como anormales si se obtuvieran de personas residentes en los Estados Unidos o Europa. En estas poblaciones la arquitectura vellosa puede ser más irregular, en la que varias vellosidades se fusionan en forma horizontal, mientras que otras parecen hojas o se aplanan y su lámina propia está infiltrada por células inflamatorias [ver figura 4], si se compara con las delgadas estructuras vellosas que se observan en los norteamericanos [ver figura 3b]. En dos poblaciones estudiadas con gran cuidado, el 5 a 13 por ciento de los norteamericanos que vivieron en Puerto Rico durante 6 meses o más desarrollaron síntomas de esprue tropical. Los expatriados que han regresado a los Estados Unidos en forma permanente pueden desarrollar síntomas de esprue tropical incluso 10 años después de vivir ya en ese país.¹⁸ Los voluntarios de los Cuerpos de Paz enviados a Pakistán tienen lesiones demostrables en el intestino delgado y alteraciones funcionales que se normalizaron varios meses después de su retorno a los Estados Unidos.¹⁹ Los hindúes y pakistaníes que viven en los Estados Unidos pueden tardar más tiempo (hasta 4 años) en excretar cantidades normales de xilosa.²⁰ No se conoce la causa exacta de estos cambios en el intestino delgado, pero se piensa que el síndrome de esprue tropical es ocasionado por una o más especies de bacterias coliformes, como especies de *Klebsiella*,²¹ que colonizan el tracto intestinal superior.



Los síntomas del esprue tropical difieren de los de la ESG. La pérdida de peso causada principalmente por anorexia es notable, lo mismo que la diarrea. La lengua escaldada (70 por ciento), el edema en pies (25 por ciento) y la deficiencia de folato y vitamina B₁₂ (75 a 100 por ciento) son mucho más comunes en el esprue tropical que en el no tropical.²¹ Los síntomas pueden ser muy severos, causando en ocasiones la muerte en áreas endémicas. Esto fue especialmente cierto en prisioneros de guerra alemanes e italianos apresados en la India durante la Segunda Guerra Mundial. Sin embargo, en la actualidad el pronóstico suele ser excelente para los pacientes que permanecen en los trópicos o regresan a los Estados Unidos. El tratamiento se inicia con ácido fólico (5 mg/día).²¹ Esto se asocia con rápida mejoría en el apetito y elimina la mayoría de los síntomas clínicos. En los pacientes con duración breve de los síntomas es suficiente con administrar el folato durante 6 meses a 1 año. Para los que tienen síntomas de mayor duración (más de 4 meses), deben agregarse antibióticos, como tetraciclinas (2 g/día por 1 año). La mayoría de los pacientes que regresan a los Estados Unidos recuperan peso con rapidez, incluso si los resultados de las pruebas de absorción o la biopsia intestinal no se normalizan.

Esprue colagenoso

El esprue colagenoso es una enfermedad rara y devastadora en la que existe una capa de colágena por debajo de los enterocitos del intestino delgado. Su relación con la colitis colagenosa no es clara, pero la característica histológica básica de depósito subepitelial de colágena es la misma. En el colon se deposita colágena tipo 6, pero el tipo de colágena depositada en el intestino delgado se desconoce. En el colon los síntomas suelen ser leves, pero en el intestino delgado son más severos. Esto puede ser porque la colágena constituye una barrera a la difusión, lo que impide que los nutrientes pasen hacia los capilares porta o los linfáticos. El diagnóstico se realiza por el cuadro histológico clásico de atrofia vellosa y depósito subepitelial de colágena. Sin embargo, si el diagnóstico pasa desapercibido y se piensa que el paciente tiene ESG por el aplanamiento de las estructuras vellosas, el paciente suele no responder a la dieta con eliminación de gluten. En estos casos el diagnóstico real del paciente se aclarará si la biopsia se envía a un patólogo especializado en enfermedades gastrointestinales. No existe un tratamiento específico para este padecimiento. El problema más común es la diarrea osmótica causada por el estado de malabsorción inducido por la enfermedad. En estos casos el paciente debe ser tratado como si tuviera síndrome del intestino corto. Algunos pacientes responden al tratamiento esteroideo. Pocos pacientes responden a esteroides y una dieta con eliminación de gluten, y cuando el paciente mejora suele poderse disminuir la dosis de esteroide en forma gradual.²²

Esprue hipogamaglobulinémico

El tracto digestivo es el órgano linfoide más grande del organismo. El ambiente al que este sistema inmune es expuesto está lleno de antígenos extraños que deben ser enfrentados, identificados y, en caso necesario, atacados. Por lo tanto, no es sorprendente que pueda desarrollarse disfunción intestinal en los pacientes con inmunodeficiencia. Esto es especialmente cierto en el caso de la deficiencia de IgA porque esta es la inmunoglobulina más importante en el intestino. Algunos pacientes que tienen uno de los síndromes hipogamaglobulinémicos pueden tener malabsorción.²³ Las biopsias de intestino no muestran células plasmáticas y son fácilmente distinguibles de las de los pacientes con enteropatía sensible al gluten, en las que estos tipos celulares son abundantes. Pueden existir también organismos *Giardia lamblia*. Los pacientes con deficiencia de IgA también suelen tener historia de infecciones respiratorias recurrentes²² que les distinguen de los pacientes con enteropatía sensible al gluten. La causa más común de malabsorción en este padecimiento es la giardiasis. Con frecuencia los síntomas intestinales mejoran si se administra metronidazol en dosis de 750 mg/día durante 10 días.

MALABSORCION SECUNDARIA A RESECCION MASIVA DEL INTESTINO DELGADO

La resección masiva del intestino delgado se usa para tratar varias enfermedades, incluyendo isquemia mesentérica, vólvulos y enfermedad de Crohn. Dependiendo de la cantidad de intestino resecado, los resultados pueden variar desde catastróficos a leves. La retención de la válvula ileocecal disminuye los síntomas. El íleon responde a la resección yeyunal con hiperplasia en forma mucho más eficaz de lo que el yeyuno responde a una resección ileal. Existen también funciones especializadas presentes en el íleon que no realiza el yeyuno, como el transporte de sales biliares y vitamina B₁₂. El mantenimiento de un reservorio adecuado de ácidos biliares es importante para la absorción de grasa porque la menor superficie de absorción en estos pacientes hace necesario que la absorción de grasas sea lo más eficaz posible. En forma alternativa, el íleon puede realizar la mayoría de las funciones del yeyuno excepto por la absorción de ácido fólico, Ca²⁺ y Fe²⁺. Sin embargo, estos elementos pueden sustituirse con medicación adecuada.

Debido a que el intestino requiere de cierta área de superficie para que ocurra una absorción adecuada, la reducción

del área a menos de un valor crítico suele causar malabsorción. Las manifestaciones clínicas del síndrome de intestino corto pueden incluir diarrea, esteatorrea, pérdida de peso, deficiencias de oligoelementos, hiponatremia e hipocalcemia. Las proteínas requieren la mayor área de absorción.²⁴ Por lo tanto, el tratamiento en estos pacientes depende de qué partes y cuánto del intestino se haya resecado. También se requieren vitaminas y minerales en el esquema terapéutico, dependiendo de la parte de intestino que falte. El tratamiento puede incluir varios alimentos de escasa cantidad al día, ingerir alimentos de absorción rápida, como los suplementos calóricos enlatados, picar o moler los alimentos, e ingerir triglicéridos de cadena media, que pueden absorberse en ausencia de sales biliares.²⁴ Los alimentos ricos en ácidos grasos polinsaturados, como los aceites vegetales, se absorben con más facilidad que las carnes, que tienen grasas más saturadas. Por último, los suplementos dietéticos, como el Vivonex, son productos totalmente hidrolizados y se absorben con rapidez. Para disminuir el tránsito intestinal puede emplearse difenoxilato con atropina, loperamida o tintura de opio deodorizada. Un método alternativo consiste en hacer que el paciente beba una pequeña cantidad de aceite de girasol antes del alimento. El lípido pasa con rapidez al íleon (cuando está presente), el colon o ambos²⁵ y elabora un péptido YY (PYY),²⁶ que es el posible freno ileal, enlenteciendo el vaciamiento gástrico. Al probar diferentes dietas en los pacientes se podrá establecer la mejor dieta oral para ellos, intentando evitar que requieran de nutrición parenteral total (NPT), que es la alternativa menos deseable.

ENTERITIS POR RADIACION

La lesión del intestino es una secuela muy común de la administración de radioterapia como tratamiento oncológico. El sitio de lesión más común es el recto por estar fijo en su sitio y porque los tumores cervicouterinos y prostáticos son comunes y con frecuencia se tratan con radioterapia locorregional. La radiación del abdomen por otros tumores puede causar lesión del intestino delgado. La afección del intestino delgado es más común si el paciente tuvo una cirugía abdominal previa, que puede restringir el movimiento del intestino. El íleon terminal puede afectarse durante la irradiación pélvica. La lesión del intestino delgado puede causar malabsorción con esteatorrea.

ENFERMEDAD DE WHIPPLE

La enfermedad de Whipple es una enfermedad devastadora y rara causada por la bacteria *Tropheryma whippelii*.²⁷ Es indispensable el diagnóstico exacto porque la mortalidad llega a ser del 100 por ciento sin tratamiento.

Clásicamente, la enfermedad ocurre en un varón de edad media con artritis no deformante que suele iniciar años antes del inicio de los síntomas intestinales. Otras molestias incluyen fiebre, distensión abdominal, diarrea, pérdida de peso, linfadenopatía, hiperpigmentación de la piel y esteatorrea.²⁸ Muchos pacientes expresan el isotipo HLA-B27. En ocasiones pueden no existir síntomas intestinales, incluso en algunos pacientes con afección del SNC.²⁹ En un caso bien demostrado pero no habitual, no se identificó afección intestinal, incluso después de biopsias costosas en dos laboratorios, a pesar del hecho de que el paciente tenía por lo demás síntomas típicos de la enfermedad.³⁰

El diagnóstico se basa en la identificación de macrófagos con tinción positiva ácido-Schiff (PAS), que contienen partículas falciformes.²⁸ Con mucho, el sitio más común de biopsia positiva es el intestino. La lesión histológica muestra distensión de las vellosidades (en palillo de tambor) con macrófagos PAS positivos espumosos y dilatación linfática. En casos extremos puede observarse una superficie vellosa plana. Estos datos deben distinguirse en el contexto clínico adecuado de los de la enfermedad por complejo *M. avium*, en la que también se encuentran macrófagos PAS positivos. La tinción para bacilos ácido-alcohol resistentes debe distinguir entre ambos padecimientos. Puede existir afección del SNC en ausencia de síntomas neurológicos, en ocasiones asociada con

macrófagos típicos y apoyada por la técnica más sensible de reacción en cadena de la polimerasa.³¹ En ocasiones se requiere una biopsia cerebral, que puede ser guiada por resonancia magnética. También puede ser útil la afección cardiaca y pulmonar.³²

Debido a que la enfermedad es tan poco común, es difícil establecer un plan de tratamiento bien definido. El tratamiento originalmente propuesto era de penicilina y estreptomicina durante 2 semanas, seguido de tetraciclinas por 1 año. En la actualidad se administra trimetoprim-sulfametoxazol durante 1 año. Aunque los síntomas intestinales y sistémicos responden a cualquier tratamiento, el problema lo constituyen las manifestaciones del SNC. Por lo general, en los pacientes que no tienen afección nerviosa al inicio, los síntomas a este sistema aparecen un año o más después del tratamiento de las molestias sistémicas e intestinales. Puede observarse demencia progresiva, pero los signos patognomónicos de la enfermedad neurológica, cuando existe, son miorritmia oculomasticatoria y miorritmia oculofacial-esquelética.³³ Por lo tanto, se requieren antibióticos que crucen la barrera hemato-encefálica. Es interesante que la administración por un periodo corto de penicilina-estreptomicina es suficiente para bloquear los síntomas del SNC, mientras que incluso la administración prolongada de trimetoprim-sulfametoxazol puede causar en ocasiones manifestaciones neurológicas de la enfermedad de Whipple.³⁴ La tetraciclina sola no erradica la afección neurológica y no debe administrarse, a pesar de que es eficaz para tratar los síntomas intestinales y sistémicos. Una característica importante que debe tenerse en cuenta es que en el 50 por ciento de los pacientes el LCR puede contener macrófagos típicos o material RCP-positivo en ausencia de cualquier síntoma del SNC.³¹ Una vez que ocurre afección del SNC el tratamiento no suele ser útil, aunque puede presentarse cierta mejoría y detenerse la progresión de la enfermedad.

AFECCION INMUNOPROLIFERATIVA DEL INTESTINO DELGADO

La afección inmunoproliferativa del intestino delgado (AIPID), conocida antes como linfoma intestinal primario, es una condición rara en el mundo desarrollado en la que la lámina propia del intestino delgado se infiltra en forma intensa con linfocitos y los enterocitos suprayacentes son morfológicamente normales [ver figura 5]. En series de pacientes chinos, seis de 45 pacientes con linfoma intestinal tenían este padecimiento.³⁵ Los pacientes presentaban malabsorción severa. Entre los pacientes sin AIPID, el 65 por ciento tenía síntomas de dolor abdominal, pérdida de peso, una masa abdominal, obstrucción y perforación. La AIPID se asoció con enfermedad de cadenas pesadas alfa (de IgA), con paraproteínas en el suero, orina o líquido yeyunal. Afecta poblaciones de escasos recursos, principalmente en la segunda o tercera décadas de la vida, con predominio por el sexo masculino. Es un trastorno de las células B que afecta al tejido linfoide asociado a la mucosa (MALT). La duodenografía muestra pliegues engrosados y muchas elevaciones nodulares sin ulceración. El diagnóstico puede hacerse en la biopsia del intestino delgado en el 85 por ciento de los casos.³⁶ En las etapas tempranas de la enfermedad el proceso parece susceptible de tratamiento con antibióticos. Sin embargo, si se permite que progrese pueden desarrollarse formas más agresivas de linfoma.³⁷

Figura 5
Linfoma intestinal primario: biopsia

LINFANGIECTASIA INTESTINAL

La linfangiectasia intestinal suele ser un trastorno congénito en el que los linfáticos deformados impiden el transporte de quilomicrones de los enterocitos a los conductos linfáticos mesentéricos. Se adquiere un cuadro fisiopatológico semejante en ciertos casos de linfomas intestinales, enteritis granulomatosa, enteritis tuberculosa o enfermedad de Whipple, en la que se bloquea el drenaje linfático normal. Esto puede causar ascitis quillosa, quiluria o quilometrorrea en las personas afectadas.³⁸ La enteropatía perdedora de proteínas y la linfopenia son características importantes. También existe esteatorrea moderada, y la excreción de grasa puede ser de 20 g/día. En la forma congénita de la enfermedad se observa linfedema de las piernas o de una pierna y un brazo. En la endoscopia pueden observarse vellosidades blancas, nódulos blancos y elevaciones submucosas.³⁹ La aparición blanca de la mucosa es causada sin duda por el quilomicron triacilglicerol retenido. El examen de rayos X con bario de doble contraste muestra protrusiones nodulares suaves y pliegues gruesos de la mucosa sin ulceración.⁴⁰ Al examen histológico se observan linfáticos dilatados con vellosidades en forma de palillos de tambor, en ocasiones en pacientes asintomáticos, en quienes la evolución es benigna. El tratamiento se dirige a identificar algún proceso causal. En los pacientes con el trastorno congénito, en quienes no se espera mejoría de los linfáticos, suele ser útil administrar una dieta baja en grasas suplementada con triglicéridos de cadena media. Puede usarse la cirugía para eliminar áreas aisladas de disfunción linfática cuando pueden identificarse dichas áreas, o anastomosar un conducto linfático al sistema venoso. En ocasiones es útil la derivación de LeVeen.

ABETALIPOPROTEINEMIA

En la rara condición congénita de la abetalipoproteinemia, los pacientes no tienen quilomicronemia posprandial porque son incapaces de acoplar en forma adecuada la apolipoproteína B al quilomicron en formación. A diferencia de las primeras teorías sobre la etiología de esta enfermedad, estos pacientes tienen un ARNm de apolipoproteína B que se transcribe en forma normal, a partir del cual la proteína se traduce de modo adecuado. Sin embargo, la apolipoproteína B no se secreta de la célula intestinal. El defecto en este padecimiento consiste en diversas mutaciones en el gen que codifica la proteína transportadora de triglicéridos microsomales.⁴¹ Esta proteína parecida a un chaperón, trasloca la apolipoproteína a través de la membrana del retículo endoplásmico.⁴² Sin este paso la apolipoproteína es degradada por las peptidasas citosólicas y microsomales. El resultado de este defecto es que tanto el intestino como el hígado son incapaces de producir y secretar sus lipoproteínas ricas en triacilglicerol, quilomicrones y lipoproteínas de muy baja densidad. Esto causa un plasma que es pobre en triacilglicerol y colesterol. Al examen histológico los enterocitos se observan llenos de grasa. A pesar de este fenotipo, la cantidad de esteatorrea es de solo 20 g/día. Debido a que los quilomicrones no pueden transportar la grasa fuera del enterocito, se supone, aunque no se ha comprobado, que el 80 por ciento de los lípidos que se absorben lo hacen por la vena porta.⁴³

Además de los síntomas intestinales, estos pacientes tienen problemas neurológicos severos, que pueden ser causados en parte por deficiencia de ácidos grasos esenciales y en parte por la llegada de lípidos a los nervios o por interferencia con la síntesis local de lípidos. El resultado es una condición desmielinizante que causa ataxia sensorial por pérdida de sensaciones de posición y de vibración. Los síntomas son semejantes pero menos severos que los de la ataxia de Friedreich.⁴⁴ Los pacientes pueden tener debilidad muscular y movimientos atetoides. También desarrollan retinitis pigmentosa, por lo general con pérdida leve de la agudeza visual pero conservación de la visión central. Además de las alteraciones neurológicas, los pacientes tienen acantocitos en la sangre. Los acantocitos son eritrocitos espiculados cuyo promedio de vida es cercano al normal pero que se ha demostrado tienen mayor propensión a traumatismos mecánicos en las pruebas in vitro.

La abetalipoproteinemia suele descubrirse en la infancia porque los pacientes no aumentan de peso y tienen

esteatorrea. En los adultos la enfermedad se detecta por la combinación de datos neurológicos y oftalmológicos, la morfología de los eritrocitos, los niveles muy bajos de lípidos en plasma y la esteatorrea moderada. En la biopsia de intestino delgado se observan enterocitos llenos de lípidos incluso después de una noche de ayuno, lo que indica que el lípido absorbido no puede salir del enterocito.⁴⁵ El tratamiento debe incluir vitamina E, así como otras vitaminas liposolubles y triglicéridos de cadena media para disminuir la esteatorrea.

GASTROENTERITIS EOSINOFÍLICA

La gastroenteritis eosinofílica es una enfermedad rara que se caracteriza por la presencia de infiltración eosinofílica de una o más porciones del tubo digestivo, desde el esófago al colon, junto con síntomas gastrointestinales. No existe una causa identificable del infiltrado eosinofílico, como una infestación parasitaria. Aunque los eosinófilos son constituyentes normales del tubo digestivo, en estos casos son mucho más numerosos de lo normal y más invasivos. Por ejemplo, la invasión eosinofílica de las criptas en el intestino delgado es característica de esta condición. Con frecuencia se observa eosinofilia periférica, pero esto no ocurre siempre.

La gastroenteritis eosinofílica puede dividirse en dos formas básicas: una masa tumoral de eosinófilos que producen una lesión de tipo granulomatosa y una forma infiltrativa más difusa. En el primer caso las lesiones suelen observarse en la porción distal del estómago, donde producen síntomas obstructivos, o en la porción proximal del estómago, el intestino delgado o el colon. Cuando las lesiones se encuentran en el intestino delgado o el colon el padecimiento debe diferenciarse de un linfoma o una enfermedad de Crohn.⁴⁶ En el caso de enfermedad difusa que afecte el intestino delgado, la infiltración puede ser mucosa, con síntomas de enteropatía perdedora de proteínas o malabsorción. Si la infiltración se localiza principalmente en las capas musculares del intestino son comunes los síntomas obstructivos. Por último, la enfermedad puede encontrarse en el área subserosa del intestino, con ascitis eosinofílica resultante.⁴⁷

No se sabe el motivo por el que los eosinófilos se congregan en el tubo digestivo en este padecimiento, pero evidencias recientes sugieren que, una vez activados, pueden producir citocinas que perpetúan el acúmulo de más eosinófilos. Estas citocinas son la interleucina-3 (IL-3), IL-5 y factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos (FEC-GM), que se han identificado en los eosinófilos de pacientes pero no en los sujetos controles con colon irritable. Se ha sugerido la producción local de estas citocinas por el hallazgo de que las concentraciones séricas de IL-5 son normales en los pacientes con gastroenteritis eosinofílica, a diferencia de los pacientes con el síndrome hipereosinofílico, que tienen niveles aumentados de IL-5 en sangre.⁴⁸

ENFERMEDAD DE CROHN

La enfermedad de Crohn, una enfermedad estenosante y fistulosa del intestino, puede alterar la absorción intestinal por dos mecanismos, disfunción ileal y síndrome de estasis [*ver adelante*, Síndrome de estasis (proliferación bacteriana)]. En el caso de la resección ileal o de afección ileal severa en la enfermedad de Crohn, el íleo no puede absorber sales biliares en forma normal. En este caso ocurre deficiencia posprandial de sales biliares en la porción superior del intestino, que se vuelve más severa mientras más tarde en el día se ingiera el alimento.⁴⁹ Ocurre deficiencia posprandial de sales biliares a pesar de la respuesta del hígado de incrementar la síntesis de ácidos biliares ante la pérdida de ácidos biliares por la circulación enterohepática. El aumento en la síntesis de sales biliares no es adecuado porque cada vez que la vesícula se contrae en respuesta a un alimento, se pierde mayor parte del reservorio de sales biliares hacia el colon⁵⁰ si se ha resecado una cantidad importante de íleon. Por lo tanto, el hígado no tiene tiempo para generar sales biliares suficientes para la absorción completa del alimento recién ingerido o el

siguiente. A esto se ha denominado enteropatía colerética y puede ocurrir cuando se han resecado más de 30 cm de íleon terminal. El exceso de líquido en el colon es causado por secreción de Cl^- dependiente de AMPc, específicamente por los ácidos biliares dihidroxilados quenodesoxicolato y desoxicolato, y no el ácido cólico trihidrolado.⁵¹ La pérdida de ácidos biliares hacia el colon y de la circulación enterohepática puede no asociarse con esteatorrea o esta ser mínima.⁵²

Sin embargo, con la resección ileal más extensa, quizá de 100 cm o más, la diarrea no es causada por los ácidos biliares, sino por los ácidos grasos no absorbidos (esteatorrea).⁵³ Por lo tanto, la diarrea asociada a la enfermedad de Crohn puede ser causada no solo por la enfermedad activa, sino también por la resección ileal. Esto es apoyado por el hecho de que ocurre diarrea cuando el paciente come después de la cirugía, un periodo en que la actividad de la enfermedad puede ser baja por la resección de la enfermedad activa, o por el hecho de que el paciente que no tenía diarrea antes de la cirugía o esta era mínima, puede tener diarrea más importante después.

Cuando la diarrea es causada por pérdida de ácidos biliares el tratamiento consiste en colestiramina.⁵³ Esta resina se une en forma preferente a los ácidos biliares dihidroxilados, disminuyendo su concentración acuosa y su proporción en el reservorio total de ácidos biliares. Ambos efectos son benéficos. En el caso de resecciones ileales más extensas en que la esteatorrea es más importante, la colestiramina puede incluso provocar más diarrea porque reduce la concentración de ácidos biliares en el intestino delgado cuando se toman antes de los alimentos. En este caso se usan ácidos grasos de cadena media para sustituir a los ácidos grasos de cadena larga. Los resultados de esta estrategia no siempre son tan buenos como se esperaría. Debe también evaluarse la absorción de vitamina B_{12} en todos los pacientes con resección ileal y si se encuentra que la absorción es anormal debe administrarse esta vitamina por vía parenteral.

Algunos pacientes con enfermedad de Crohn sufren resección intestinal extensa y, por tanto, un síndrome de intestino corto. En forma semejante, los pacientes con numerosas fístulas enteroentéricas tienen síntomas de síndrome de intestino corto porque las fístulas causan que el quimo se brinque trayectos largos del intestino delgado. Ambos grupos de pacientes deben tratarse como si tuvieran síndrome de intestino corto.

Ahora que se ha clonado el transportador de ácidos biliares dependiente de sodio en los humanos, se están descubriendo defectos congénitos que causan malabsorción de ácidos biliares y diarrea.⁹ Esta puede ser la causa de la malabsorción primaria de ácidos biliares.

Debido a las estenosis presentes en algunos pacientes con enfermedad de Crohn, puede desarrollarse síndrome de estasis intestinal.

SINDROME DE ESTASIS (PROLIFERACION BACTERIANA)

El síndrome de estasis (o síndrome de proliferación bacteriana) ocurre cuando existe estasis intestinal que permite que las bacterias proliferen localmente. Muchos padecimientos pueden originar esta situación, destacando la diabetes, la esclerodermia, la diverticulosis intestinal, el asa aferente de la gastroyeyunostomía y la obstrucción intestinal causada por estenosis, adherencias o cáncer. Estas enfermedades pueden existir por años antes del desarrollo de los síntomas. Los síntomas pueden aparecer en un paciente por lo demás estable debido a la administración de un inhibidor de la bomba de protones o un opiáceo que reduce la motilidad intestinal aún más. Los síntomas son semejantes a los de otros estados de malabsorción e incluyen esteatorrea y anemia. El paciente puede tener deficiencia de vitamina B_{12} por varias causas, incluyendo unión de la vitamina a las bacterias⁵⁴ y

metabolismo bacteriano de la vitamina a metabolitos ineficaces. Los niveles de ácido fólico suelen ser altos debido a la producción bacteriana de folato.⁵⁴ Los niveles de albúmina pueden ser bajos por la enteropatía perdedora de proteínas y siguen bajos a pesar de un tratamiento adecuado. El diagnóstico suele hacerse en un paciente con malabsorción y las características clínicas sugestivas. La diverticulosis intestinal (casi siempre yeyunal) puede no sospecharse hasta que se realizan radiografías del intestino delgado.

La disfunción intestinal en el síndrome de estasis parece causada por las glucosidasas bacterianas, que hidrolizan las moléculas de carbohidrato que forman la glucosilación extensa de las proteínas del borde en cepillo apical.⁵⁶ Aunque en estas condiciones se observa deconjugación de los ácidos biliares, que en teoría puede causar menor solubilización de los productos de la hidrólisis de triglicéridos, los estudios han demostrado que, en realidad, la concentración de ácidos grasos en la fase acuosa del contenido intestinal posprandial es normal.⁵⁷ Sin embargo, las micrografías electrónicas muestran que existe daño a los enterocitos debido a que los lípidos absorbidos y colectados en el retículo endoplásmico no progresan en forma normal hacia el aparato de Golgi.⁵⁷

No es fácil establecer el diagnóstico de síndrome de estasis intestinal. La forma más exacta de hacerlo es pasar una sonda hacia el intestino y realizar cultivos cuantitativos del líquido en medio aeróbico y anaeróbico. En la mayoría de los casos se encontrarán más de 10^5 anaerobios. En forma alternativa, puede usarse la prueba no invasiva de hidrógeno en el aliento. Puede usarse como dato positivo el nivel de hidrógeno en reposo alto o el aumento rápido en el mismo en respuesta a un sustrato fermentable, como glucosa o lactulosa. Otra prueba en el aliento es la prueba de administración de 1 g de (^{14}C)-D-xilosa, en la que se mide el $^{14}\text{CO}_2$ del aliento.

El tratamiento se dirige a la corrección quirúrgica de los defectos, como un asa aferente que acumule bacterias o una fístula yeyunocólica. Si no existe esta opción, pueden emplearse dosis recurrentes de antibióticos. La tetraciclina da buenos resultados, 1 a 2 g/día durante 7 a 10 días u otro antibiótico que sea activo contra bacterias anaeróbicas. El paciente puede requerir varios tratamientos si los síntomas clínicos recurren.

AMILOIDOSIS

Con frecuencia se afecta el intestino en los pacientes con amiloidosis sistémica, en especial si tienen polineuropatía. En los pacientes mayores de 85 años el 36 por ciento tiene afección intestinal con amiloide,⁵⁸ aunque la mayoría son asintomáticos. Desde el punto de vista endoscópico puede observarse erosión de la mucosa, friabilidad o protrusiones polipoides.⁵⁹ El diagnóstico se hace por biopsia intestinal de espesor completo o perioral. Si se realiza una biopsia perioral, ésta debe ser suficientemente profunda para que existan arterias visibles, de modo que pueda demostrarse el amiloide. Las arteriolas teñidas con rojo Congo que se vuelve verde manzana bajo luz polarizada confirman el diagnóstico. Las radiografías del intestino delgado pueden demostrar plicas intestinales edematosas, quizá con asas separadas de intestino. Si existe esteatorrea, ésta puede ser resultado de proliferación bacteriana causada por dismotilidad intestinal o menor absorción de ácidos biliares.⁶⁰ No existe un tratamiento específico eficaz. Cuando existe proliferación bacteriana deben administrarse antibióticos apropiados.

MASTOCITOSIS SISTEMICA

En esta rara condición la piel (99 por ciento de los casos), los huesos (9 por ciento), el hígado (12 por ciento), el bazo (11 por ciento), los ganglios linfáticos y el tracto digestivo se afectan por la proliferación de células cebadas. Pueden observarse diarrea, dolor abdominal o ambos (23 por ciento de los casos), úlcera péptica (4 por ciento), prurito y rubor (36 por ciento). En el 12 por ciento de los pacientes existe cefalea, fatiga y malestar. Puede haber también

disfunción cognitiva y se observa eosinofilia en el 12 a 50 por ciento de los casos.⁶¹ Muchas de estas manifestaciones de la enfermedad son secundarias a histamina, que es liberada de las células cebadas. Esta liberación puede ser precipitada por alcohol, aspirina, narcóticos y antiinflamatorios no esteroides, causando alteraciones episódicas de rubor, diarrea, dolor abdominal e hipotensión que puede progresar al síncope.⁶¹

El exceso de histamina (H_2) se excreta en la orina en alrededor del 75 por ciento de los pacientes, lo que le hace útil como prueba diagnóstica.⁶¹ La excreción urinaria de un metabolito de la prostaglandina D_2 puede ser una prueba incluso mejor.⁶² Los estudios de radiografías del intestino delgado pueden mostrar pliegues engrosados o nodulaciones. Estos datos no son diagnósticos, pero indican un intestino delgado afectado.

La sobreproducción de ácido gástrico mediada por histamina puede causar úlcera péptica. En este caso, los bloqueadores H_2 y los inhibidores de la bomba de protones son eficaces para controlar los síntomas. En la piel la urticaria pigmentosa puede tratarse en forma eficaz con antagonistas de los receptores. Si persiste la diarrea puede administrarse cromolin sódico en dosis de 100 mg por vía oral cuatro veces por día.

Infestaciones parasitarias

Las infecciones por uncinarias y *G. lamblia* pueden causar malabsorción leve que rara vez tiene importancia clínica. La erradicación de estos parásitos cura el defecto de absorción. Estos padecimientos se analizan mejor en otros capítulos de la obra.

Pancreatitis crónica con insuficiencia exócrina

La malabsorción causada por pancreatitis se analiza en otro capítulo.

Defectos combinados o múltiples en la digestión y la absorción

ESTEATORREA POSGASTRECTOMIA

Una de las consecuencias de la cirugía gástrica es la esteatorrea. Esto es especialmente cierto en los pacientes con resección gástrica de tipo Billroth II con una gastroyeyunostomía. En esta operación el antro y una porción variable del cuerpo del estómago son resecados, el estómago se cierra y se crea una gastroyeyunostomía. Por lo tanto, el alimento brinca el duodeno y la porción más proximal del yeyuno, el sitio de máxima concentración de colecistoquinina y secretina, conjugación de folato y sitios activos de absorción de calcio y hierro. Alrededor de la mitad de esta población tiene esteatorrea, con 10 a 15 g de grasa/día. Esta parece deberse a que el alimento entra al yeyuno sin que los sitios sensibles a hormonas del duodeno reciban las señales apropiadas para su liberación. Por lo tanto, no ocurre la mezcla óptima del quimo con las enzimas pancreáticas y los ácidos biliares. El asa aferente, que drena el duodeno y el yeyuno proximal puede bloquearse y acumular bacterias como consecuencia, lo que provoca un síndrome de estasis. Debido a lo pequeño del estómago, estos pacientes no pueden tomar una comida tan grande como antes. Asociado a la esteatorrea, muchos pacientes se estabilizan a un menor peso del que tenían antes de la cirugía. También pueden encontrarse osteopenia y anemia por deficiencia de hierro. Las pérdidas constantes de pequeñas cantidades de sangre por la ostomía gástrica contribuyen al estado de deficiencia de hierro, que es la forma más común de anemia. También se encuentra deficiencia de folato secundaria a la incapacidad para generar una forma absorbible de folato (monoglutamil folato) a partir del folato heptaglutamil no absorbible (la forma más común en la dieta).⁶³ Con menos frecuencia se observa deficiencia de vitamina B_{12} causada por hipoclorhidria y

resección de las células parietales gástricas secretoras de factor intrínseco. No suele requerirse tratamiento para la esteatorrea porque esta no es clínicamente significativa. El hierro, el calcio o la vitamina B₁₂ y el ácido fólico se sustituyen según esté indicado. Si el paciente tiene saciedad temprana pueden ser adecuado administrar varias comidas pequeñas al día.

Después de la cirugía pueden desarrollarse en algunos pacientes síntomas de ESG.⁶⁴ Es posible que estos pacientes tengan ESG clínicamente silenciosa antes de la cirugía. La cirugía en sí causa esteatorrea moderada (10 a 15 g de grasa/día) en el 50 por ciento de los casos, incluso en pacientes con intestino por lo demás normal. Sin embargo, en el paciente con ESG compensada, la cirugía es suficiente para causar sintomatología clínica. Por lo tanto, si los pacientes posgastrectomía muestran esteatorrea excesiva, se justifica una evaluación para determinar si existe ESG. La enfermedad inflamatoria del intestino que se desarrolla en los pacientes después de la gastrectomía puede ser un indicador de la presencia de ESG previamente silente.⁶⁵

DIABETES MELLITUS Y MALABSORCION

La diarrea, una complicación común de la diabetes, tiene múltiples causas⁶⁶ y puede provocar malabsorción. Las causas más comunes son proliferación bacteriana causada por la disfunción autonómica presente en esta condición con estasis intestinal y la enteropatía sensible al gluten. Con el uso de anticuerpos antiendomio como escrutinio, se encontró enteropatía sensible al gluten en tres de 47 pacientes diabéticos (6 por ciento), una incidencia mucho mayor de la esperada en la población general.⁶⁷

Reconocimientos

Figura 1 Janet Betries.

Figura 2 Dana Burns-Pizer.

Bibliografía

1. Levitt MD, Duane WC: Floating stools: fat versus fat. N Engl J Med 286:973, 1972 [PMID 5015442]
2. Drummy GD, Benson JA Jr, Jones CM: Microscopical examination of the stool for steatorrhea. N Engl J Med 264:85, 1961
3. DiMagno EP, Go VLW, Summerskill WHJ: Relation between pancreatic enzyme outputs and malabsorption in severe pancreatic insufficiency. N Engl J Med 288:813, 1973 [PMID 4693931]
4. Dreiling DA, Janowitz HD: The measurement of pancreatic secretory function. The Exocrine Pancreas. De Reuck AVS, Cameron MP, Eds. Ciba Foundation Symposium. Little, Brown & Co, New York, 1961, p 225
5. Kato H, Nakao A, Kishimoto W, et al: ¹³C-labeled triolein breath test for exocrine pancreatic function test in patients after pancreatoduodenectomy. Am J Gastroenterol 88:64, 1993

6. Lang C: Value of serum PABA as a pancreatic function test. *Gut* 25:508, 1984
7. Bando N, Ogawa T, Tsuji H: Enzymatic method for selective determination of 4 aminobenzoic acid in urine. *Clin Chem* 36:1937, 1990 [PMID 2242573]
8. Jacobson DG, Curlington C, Connery K, et al: Trypsin-like immunoreactivity as a test for pancreatic insufficiency. *N Engl J Med* 310:1307, 1984 [PMID 6717495]
9. Oelkers P, Kirby LC, Heubi JE, et al: Primary bile acid malabsorption caused by mutations in the ileal sodium-dependent bile acid transporter gene. *J Clin Invest* 99: 1880, 1997 [PMID 9109432]
10. Shindo K, Yamazaki R, Koide K, et al: Alteration of bile acid metabolism by cimetidine in healthy humans. *J Investig Med* 44:462, 1996 [PMID 8952227]
11. Nyhlin H, Merrick MV, Eastwood MA, et al: Evaluation of ileal function using 23-selena-25-homotaurocholate, a g-labeled conjugated bile acid. *Gastroenterology* 84:63, 1983 [PMID 6847855]
12. Make M, Collin P: Coeliac disease. *Lancet* 349:1755, 1997
13. Hofmann AF: The function of bile salts in fat absorption. *Biochem J* 89:57, 1963
14. Mansbach CM II, Cohen RS, Leff PB: Isolation and properties of the mixed micelles present in intestinal content during fat digestion in man. *J Clin Invest* 56:781, 1975
15. Volta V, Molinaro N, deFranceschi L, et al: IgA antiendomysial antibodies on human umbilical cord tissue for celiac disease screening. *Dig Dis Sci* 40:1902, 1995
16. Holmes GKT, Prior P, Lane MR, et al: Malignancy in coeliac disease: effect of a gluten-free diet. *Gut* 30:333, 1989
17. Gawkrödger DJ, Vestey JP, O'Mahouny S: Dermatitis herpetiformis and established coeliac disease. *Br J Dermatol* 129:694, 1993 [PMID 8286252]
18. Klipstein FA, Falaiye JM: Tropical sprue in expatriates from the tropics living in the continental United States. *Medicine (Baltimore)* 48:475, 1969 [PMID 4951235]
19. Lindenbaum J, Gerson CD, Kent TH: Recovery of small intestinal structure and function after residence in the tropics. *Ann Intern Med* 74:218, 1971 [PMID 5545229]
20. Gerson CD, Kent TH, Saha JR, et al: Recovery of small intestinal structure and function after residence in the tropics. *Ann Intern Med* 75:41, 1971 [PMID 5091566]
21. Haghighi P, Wolf PL: Tropical sprue and subclinical enteropathy: a vision for the nineties. *Crit Rev Clin Lab Sci* 34:313, 1997 [PMID 9288443]

22. McCashland TM, Donovan JP, Strobach RS, et al: Collagenous enterocolitis: a manifestation of gluten-sensitive enteropathy. *J Clin Gastroenterol* 15:45, 1992 [PMID 1500661]
23. Hermaszewski RA, Webster AD: Primary hypogammaglobulinaemia: a survey of clinical manifestations and complications. *Q J Med* 86:31, 1993 [PMID 8438047]
24. Ladefoged K, Hesso I, Jarnum S: Nutrition in short-bowel syndrome. *Scand J Gastroenterol Suppl* 216:122, 1996
25. Lin HC, Zhao X-T, Wang L: Fat absorption is not complete by midgut but is dependent on load of fat. *Am J Physiol* 271(1 Pt 1):G62, 1996
26. Lin HC, Zhao X-T, Wong H: Fat-induced ileal brake in the dog depends on peptide YY. *Gastroenterology* 110:1491, 1996 [PMID 8613054]
27. Redman DA, Schmidt TM, McDermott RP, et al: Identification of the uncultured bacillus of Whipple's disease. *N Engl J Med* 327:393, 1992
28. Durand DV, Lecomte C, Cathebras P, et al: Whipple disease: clinical review of 52 cases. The SNFMI Research Group on Whipple Disease. *Medicine (Baltimore)* 76:170, 1997
29. Dobbins WO III: HLA antigens in Whipple's disease. *Arthritis Rheum* 30:102, 1987
30. Mansbach CM II, Shelburne J, Stevens RD, et al: Lymph node bacilliform bodies morphologically resembling those of Whipple's disease in a patient without intestinal involvement. *Ann Intern Med* 89:64, 1978
31. Von Herbay A, Ditton H-J, Schumacher F, et al: Whipple's disease: staging and monitoring by cytology and polymerase chain reaction analysis of cerebrospinal fluid. *Gastroenterology* 113:434, 1997 [PMID 9247461]
32. Kelly CA, Egan M, Rawlinson J: Whipple's disease presenting with lung involvement. *Thorax* 51:343, 1996 [PMID 8779149]
33. Louis ED, Lynch T, Kaufmann P, et al: Diagnostic guidelines in central nervous system Whipple's disease. *J Ann Neurol* 40:561, 1996
34. Feurle GE, Marth T: An evaluation of antimicrobial treatment for Whipple's disease: tetracycline versus trimethoprim-sulfamethoxazole. *Dig Dis Sci* 39:1642, 1994 [PMID 7519538]
35. Shih LY, Liaw SJ, Dunn P, et al: Primary small-intestinal lymphomas in Taiwan: immunoproliferative small-intestinal disease and nonimmunoproliferative small-intestinal disease. *J Clin Oncol* 12:1375, 1994 [PMID 8021727]
36. Halphen M, Najjar T, Jaafoura H, et al: Diagnostic value of upper intestinal fiber endoscopy in primary small intestinal lymphoma: a prospective study by the Tunisian-French Intestinal Lymphoma Group. *Cancer* 58:2140, 1986 [PMID 3756829]
37. Khojasteh A, Haghighi P: Immunoproliferative small intestinal disease: portrait of a potentially preventable cancer from the Third World. *Am J Med* 89:483, 1990 [PMID 2145762]

38. Fox C, Lucani G: Disorders of the intestinal mesenteric lymphatic system. *Lymphology* 26:61, 1993
39. Aoyagi K, Iida M, Yao T, et al: Characteristic endoscopic features of intestinal lymphangiectasia: correlation with histological findings. *Hepatogastroenterology* 44:133, 1997 [PMID 9058131]
40. Aoyagi K, Iida M, Yao T, et al: Intestinal lymphangiectasia: value of double-contrast radiographic study. *Clin Radiol* 49:814, 1994 [PMID 7955851]
41. Sharp D, Blinderman L, Combs KA, et al: Cloning and gene defects in microsomal triglyceride transfer protein associated with abetalipoproteinemia. *Nature* 365:65, 1993 [PMID 8361539]
42. Gordon DA, Jamil H, Gregg RE, et al: Inhibition of the microsomal triglyceride transfer protein blocks the step of apolipoprotein B lipoprotein assembly but not the addition of bulk core lipids in the second step. *J Biol Chem* 271:33047, 1996 [PMID 8955151]
43. Mansbach CM II, Dowell RF, Pritchett D: Portal transport of absorbed lipids in the rat. *Am J Physiol* 261:G530, 1991 [PMID 1887899]
44. Isselbacher KJ, Scheig R, Plotkin GR, et al: Congenital b-lipoprotein deficiency: an hereditary disorder involving a defect in the absorption and transport of lipids. *Medicine (Baltimore)* 43:347, 1964
45. Ways PO, Parmentier CM, Kayden HJ, et al: Studies on the absorptive defect for triglyceride in abetalipoproteinemia. *J Clin Invest* 46:35, 1967 [PMID 6018748]
46. Salmon PR, Paulley JW: Eosinophilic granuloma of the gastrointestinal tract. *Gut* 8:8, 1967 [PMID 4289737]
47. Klein NC, Hargrove RL, Sleisenger MH, et al: Eosinophilic gastroenteritis. *Medicine (Baltimore)* 49:299, 1970 [PMID 5426746]
48. Desreumaux P, Blogot F, Seguy D, et al: Interleukin 3, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, and interleukin 5 in eosinophilic gastroenteritis. *Gastroenterology* 110:768, 1996 [PMID 8608886]
49. Van Deest BW, Fordtran JS, Morawski SG, et al: Bile salt and micellar fat concentration in proximal small bowel contents of ileectomy patients. *J Clin Invest* 47:1314, 1968 [PMID 5653211]
50. Low-Beer TS, Wilkins RM, Lack L, et al: Effect of one meal on enterohepatic circulation of bile salts. *Gastroenterology* 67:490, 1974 [PMID 4851672]
51. Merhjian HS, Phillips SF, Hofmann AF: Colonic secretion of water and electrolytes induced by bile acids: perfusion studies in man. *J Clin Invest* 50:1569, 1971
52. Mansbach CM II, Newton DF, Stevens RD: Fat digestion in patients with bile acid malabsorption but minimal steatorrhea. *Dig Dis Sci* 25:353, 1980
53. Hofmann AF, Poley JR: Role of bile acid malabsorption in pathogenesis of diarrhea and steatorrhea in patients with ileal resection: I. Response to cholestyramine or replacement of dietary long chain triglyceride by medium chain triglyceride.

54. Gianella RA, Broitman SA, Zamcheck N: Vitamin B₁₂ uptake by intestinal microorganisms: mechanisms and relevance to syndromes of bacterial overgrowth. *J Clin Invest* 50:1100, 1971
55. Hoffbrand AV, Tabaqchali S, Booth CC, et al: Small intestinal bacterial flora and folate status in gastrointestinal disease. *Gut* 12:27, 1971 [PMID 4993410]
56. Riepe S, Goldstein J, Alpers DH: Effect of secreted *Bacteroides* proteases on human intestinal brush border hydrolases. *J Clin Invest* 66:314, 1980 [PMID 6995483]
57. Ament ME, Shimoda SS, Saunders DR, et al: Pathogenesis of steatorrhea in three cases of small intestinal stasis syndrome. *Gastroenterology* 63:728, 1972 [PMID 4627991]
58. Rocken C, Saeger W, Linke RP: Gastrointestinal amyloid deposits in old age: report of 110 consecutive autopsical patients and 98 retrospective bioptic specimens. *Pathol Res Pract* 190:641, 1994 [PMID 7808962]
59. Tada S, Iida M, Yao KK, et al: Endoscopic features in amyloidosis of the small intestine: clinical and morphologic differences between chemical types of amyloid protein. *Gastrointest Endosc* 40:45, 1994 [PMID 8163134]
60. Suhr O, Danielsson A, Steen L: Bile acid malabsorption caused by gastrointestinal motility dysfunction? An investigation of gastrointestinal disturbances in familial amyloidosis with polyneuropathy. *Scand J Gastroenterol* 27:201, 1992 [PMID 1502482]
61. Golkar L, Bernhard JD: Mastocytosis. *Lancet* 349:1379, 1997 [PMID 9149712]
62. Morrow JD, Guzzo C, Lazarus G, et al: Improved diagnosis of mastocytosis by measurements of the major urinary metabolite of prostaglandin D₂. *J Invest Dermatol* 104:937, 1995
63. Rosenberg IH: Folate absorption and malabsorption. *N Engl J Med* 293:1303, 1975
64. Bai J, Moran C, Martinez C: Celiac sprue after surgery of the upper gastrointestinal tract: report of 10 patients with special attention to diagnosis, clinical behavior, and follow-up. *J Clin Gastroenterol* 13:521, 1991 [PMID 1744387]
65. Kitis G, Holmes GTK, Cooper BT: Association of coeliac disease and inflammatory bowel disease. *Gut* 21:636, 1980 [PMID 7429328]
66. Valdovinos MA, Camilleri M, Zimmerman BR: Chronic diarrhea in diabetes mellitus: mechanisms and an approach to diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc* 68:691, 1993 [PMID 8350642]
67. Rensch MJ, Merenich JA, Lieberman M, et al: Gluten-sensitive enteropathy in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 124:564, 1996 [PMID 8597319]

Figuras

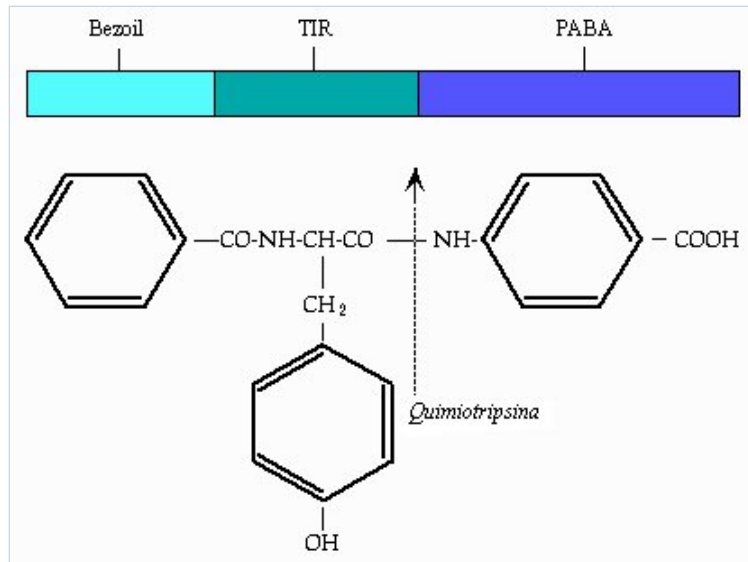


Figura 1 Bioquímica de la quimiotripsina La degradación de la molécula de bentiromida por la enzima intraduodenal quimiotripsina produce dos fragmentos, benzoiltirosina y ácido aminobenzoico (PABA). La bentiromida está compuesta de benzoil (azul claro), tirosina (azul) y PABA (azul oscuro). El PABA liberado se absorbe a través del intestino y se excreta en cantidades importantes en la orina. La ausencia de quimiotripsina como resultado de enfermedad pancreática o de obstrucción ductal causará falla en la liberación, absorción y excreción urinaria del PABA.

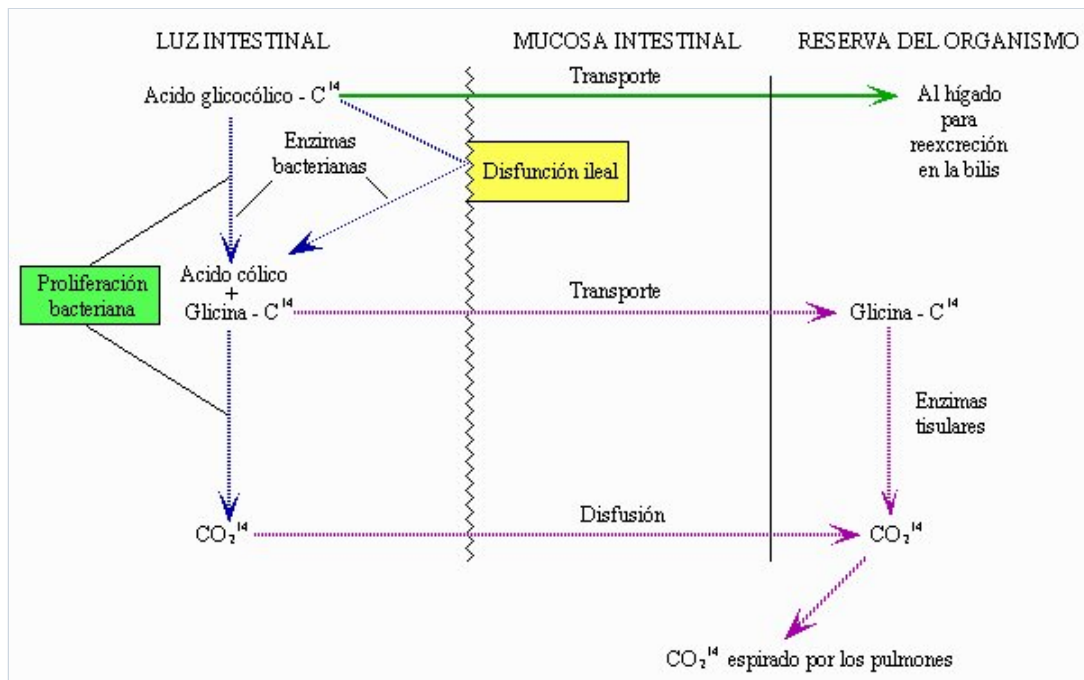


Figura 2 Prueba del aliento para ácidos biliares En la prueba respiratoria de ácidos biliares, se ingiere una pequeña dosis de ácido glicocólico-C 14 y se determina su destino por medio de la medición del CO 2 14 excretado en la respiración. En una persona normal, poco ácido glicocólico-C 14 es metabolizado para su excreción en la respiración porque pasa a través del íleo intacto para su absorción y regresa a la circulación enterohepática. Si existe proliferación bacteriana en el intestino o disfunción ileal, las enzimas bacterianas deconjugan el ácido biliar (líneas azules discontinuas), liberando ácido cólico y glicina-C 14 . La glicina radioactiva puede ser transportada a través de la mucosa intestinal (línea gris discontinua superior) y después es degradada a CO 2 14 por las enzimas tisulares; en forma alterna, la glicina-C 14 puede ser metabolizada dentro de la luz intestinal a CO 2 14 , que se difunde (línea gris discontinua inferior) hacia la circulación y a los pulmones. En consecuencia, la excreción de CO 2 14 es 10 veces mayor cuando existe proliferación bacteriana o disfunción ileal en comparación con el estado normal.

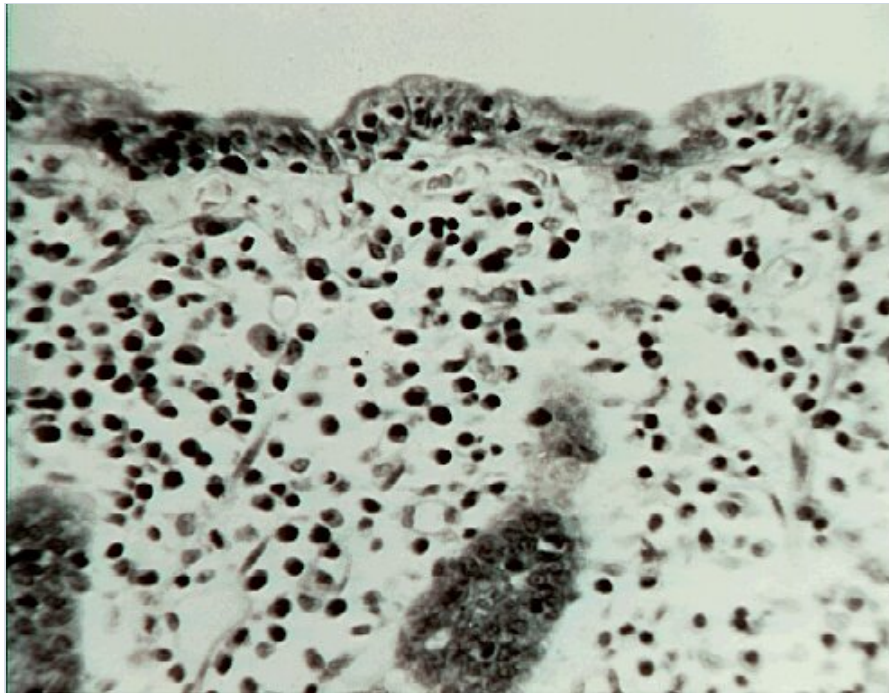


Figura 3a Esprue celiaco e insuficiencia pancreática exócrina: biopsias Biopsia de intestino delgado de un paciente con esprue celiaco no tratado (a) que muestra una superficie plana con infiltración plasmocítica de la región subepitelial (aumentada 400 veces). En comparación, la biopsia de un enfermo con insuficiencia pancreática exócrina (b) es indistinguible del intestino normal y muestra vellosidades altas, festoneadas y mínima infiltración subepitelial mononuclear (aumentada 100 veces).

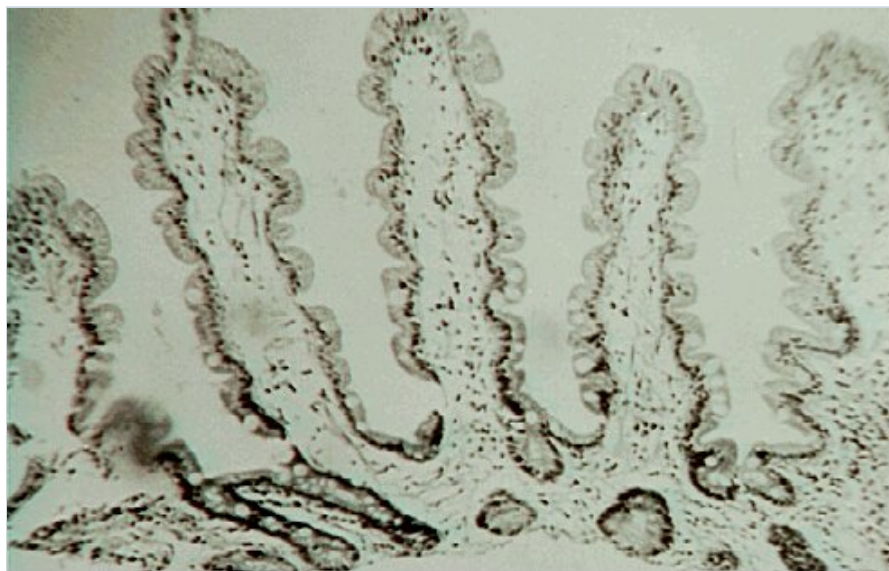


Figura 3b Esprue celiaco e insuficiencia pancreática exócrina: biopsias Biopsia de intestino delgado de un paciente con esprue celiaco no tratado (a) que muestra una superficie plana con infiltración plasmocítica de la región subepitelial (aumentada 400 veces). En comparación, la biopsia de un enfermo con insuficiencia pancreática exócrina (b) es indistinguible del intestino normal y muestra vellosidades altas, festoneadas y mínima infiltración subepitelial mononuclear (aumentada 100 veces).



Figura 4 Esprue tropical: biopsia Biopsia de intestino delgado de un paciente con esprue tropical; las vellosidades están engrosadas y acortadas y las criptas son más profundas; estos cambios alteran la relación vellosidad cripta a 1:1 (aumento de 100 veces).

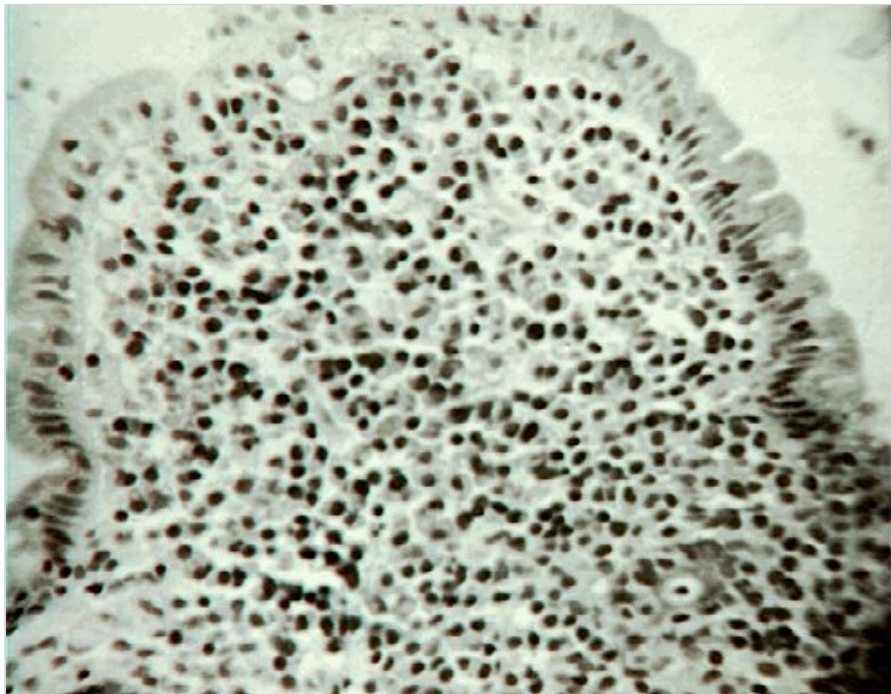


Figura 5 Linfoma intestinal primario: biopsia Biopsia de intestino delgado de un paciente con linfoma intestinal primario que muestra una vellosidad única engrosada (aumentada 400 veces). La superficie del epitelio está compuesta de células cilíndricas normales, pero la lámina propia está llena de células plasmáticas y otras células mononucleares. Las biopsias quirúrgicas en este sujeto mostraron datos de linfoma subepitelial histiocítico generalizado.

XII DIVERTICULOSIS, DIVERTICULITIS Y APENDICITIS

DR. J. AUGUSTO BASTIDAS

DR. GARY M. GRAY

Diverticulosis

Cuando menos 30 millones de norteamericanos tienen diverticulosis de colon, padecimiento caracterizado por la presencia de uno o más sacos o divertículos en la mucosa del colon. El padecimiento suele ser asintomático, aunque en ocasiones se asocia con dolor crónico en la porción inferior del abdomen. El desarrollo de complicaciones sintomáticas de la diverticulosis requiere 200,000 ingresos hospitalarios anuales, con un costo total de al menos 300 millones de dólares.¹

Existen divertículos del colon en alrededor de la tercera parte de las personas mayores de 45 años y en dos tercios de las que tienen más de 85 años.^{2,3} En los Estados Unidos la enfermedad diverticular es más frecuente en el lado izquierdo del colon, en especial en el colon sigmoide. Cuando existen más de cuatro divertículos en el signoides casi siempre es posible identificar más sacos en las regiones proximales del colon. A diferencia de lo que ocurre en Estados Unidos, los reportes de Japón y Singapur revelan mayor incidencia de divertículos en la porción derecha del colon.^{4,5}

Un divertículo de colon representa la herniación de la pared intestinal (mucosa y submucosa) a través de espacios en las capas musculares del intestino; por lo tanto, en realidad se trata de un seudodivertículo, y no de un divertículo verdadero. Debido a que estos espacios en las capas musculares contienen vasos sanguíneos, los divertículos, cuyo tamaño varía de 1 mm a 5 cm o más de diámetro, tienen riesgo de sangrar.

La patogenia de la diverticulosis no ha sido definida con claridad, pero puede estar ligada a incremento en la presión intracólica, a debilidad estructural relativa en la submucosa del colon o a ambas.⁶ En los primeros estudios sobre la diverticulosis se encontró que las áreas de presión elevada correlacionaban temporalmente con el dolor abdominal y coincidían con las contracciones oclusivas en banda de los segmentos del colon.⁷ Sin embargo, estudios más recientes han demostrado que las personas con diverticulosis asintomática tienen casi siempre patrones de motilidad normales.⁸

El consumo de una dieta muy refinada, baja en residuo, se ha propuesto como un posible factor patogénico. En las naciones occidentales industrializadas, donde el consumo de tales dietas es común, existe una prevalencia elevada y aparentemente un aumento de la diverticulosis. En Africa y en Asia, donde las dietas son ricas en fibra no digerible, la diverticulosis se encuentra en un porcentaje muy bajo de personas.⁹ Conforme se ha modificado la dieta de estas poblaciones, volviéndose más refinada, ha aumentado el número de casos de enfermedad diverticular.^{5,10-12}

A pesar de la elevada prevalencia de diverticulosis en los Estados Unidos, las complicaciones serias como inflamación o hemorragia ocurren en solo el 10 a 20 por ciento de los pacientes con la enfermedad.¹³

Se dice con frecuencia que aproximadamente la mitad de los enfermos con diverticulosis desarrollan dolor abdominal bajo o una sensación de distensión similar a la encontrada en el síndrome de colon irritable.¹⁴ Sin embargo, es difícil separar causa y efecto en tales casos, debido a la elevada prevalencia de diverticulosis en los ancianos, con o sin síntomas; por lo tanto, el descubrimiento de divertículos en el colon por enema en sujetos con molestias abdominales bajas no establece que los síntomas sean producidos por los divertículos. El hecho de que los individuos con diverticulosis no complicada experimenten más molestias abdominales que aquellos sin el padecimiento es aún incierto. Se ha encontrado que los síntomas de los pacientes con divertículos son indistinguibles de aquéllos con colon irritable y estudio de colon por enema normal. Sin embargo, las presiones del colon suelen estar elevadas en pacientes con diverticulosis y a menudo son bajas en pacientes con síndrome de colon irritable sin divertículos.¹⁵ Debido a que el síndrome de colon irritable por sí mismo no requiere un tratamiento complejo, el médico debe ser cauteloso en la recomendación de medidas médicas o quirúrgicas drásticas en los pacientes que no desarrollen complicaciones más serias de la diverticulosis, tales como diverticulitis o hemorragia diverticular.

Los niños raramente tienen divertículos, pero éstos pueden estar asociados con el síndrome de Marfán¹⁶ o el de Ehlers-Danlos.¹⁷ En un estudio realizado recientemente, más del 80 por ciento de los casos con enfermedad renal poliquística tenían diverticulosis; estos pacientes parecen tener un riesgo particularmente elevado para desarrollar diverticulitis y perforación del colon.¹⁸

MANEJO DE LA DIVERTICULOSIS

La atención se ha enfocado principalmente en el posible papel de la fibra no digerible para la prevención del desarrollo de divertículos. De acuerdo con las creencias actuales de que una dieta refinada baja en residuos puede llevar al desarrollo de divertículos, se ha empleado de manera extensa la fibra dietética como tratamiento para pacientes con diverticulosis, particularmente cuando hay síntomas de colon irritable. Los pacientes pueden aumentar su ingesta de frutas y vegetales frescos (en especial zanahorias, naranjas y manzanas, todas ricas en fibra), pan integral y cereales con contenido alto de fibra.¹⁹ El salvado de trigo crudo, no procesado, es económico y puede agregarse a sopas, jugos de fruta o cereal. La dosis habitual recomendada es de 2 g (alrededor de 2 cucharaditas) tres veces al día, aumentando en forma gradual a 3 a 5 g tres veces al día, según se tolere. El salvado puede suplementarse con preparaciones de fibra no digerible comerciales que contengan psyllium (v.gr., Metamucil, Effer-Sylum y Perdiem) en dosis de 1 cucharadita en un vaso de agua una a tres veces al día. A pesar de que este tratamiento suele disminuir el dolor abdominal tipo cólico recurrente, algunos pacientes con síndrome de colon irritable notan aumento de la distensión abdominal y empeoramiento de los síntomas después de tomar una cantidad apreciable de fibra.

Hasta ahora, la evidencia del beneficio terapéutico a largo plazo que se obtiene con dietas ricas en fibra no es concluyente,¹⁹ y algunos efectos indeseables pueden estar asociados con este tratamiento. Parece que un pequeño estudio clínico mostró beneficio sintomático con el uso de salvado suplementario en la diverticulosis;²⁰ sin embargo, otro estudio controlado no mostró mejoría en los síntomas.²¹ Un estudio retrospectivo realizado en pacientes con diverticulosis mostró que la necesidad de cirugía de colon era menor en los individuos que mantenían una dieta con alto contenido en fibra.²² Aún no ha sido establecido si el incremento en la fibra de la dieta es capaz de prevenir el desarrollo de diverticulitis. Un aumento muy marcado en la cantidad de material no digerible en la dieta puede interferir con la nutrición al acelerar la pérdida de grasas y nitrógeno por las heces,²³ y los ancianos, mujeres

embarazadas y niños están en riesgo de sufrir deficiencias de calcio y oligoelementos y requerir suplementos apropiados de vitaminas y minerales.²⁴ Aunque estos efectos pueden no ser importantes en pacientes bien nutridos, la administración prolongada de fibra a sujetos con una dieta nutricionalmente limítrofe puede originar defectos nutricionales.

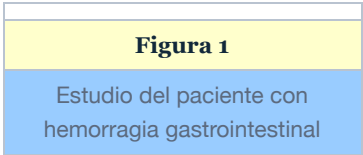
Aunque antes no se recomendaban los purgantes, como el aceite de ricino, y otros irritantes del colon, un estudio reciente sugiere que la lactulosa, administrada dos veces al día, es tan eficaz como la dieta alta en fibra, para el tratamiento de la enfermedad diverticular.²⁵ En general, no es recomendable realizar procedimientos quirúrgicos para la diverticulosis a menos que el paciente tenga una complicación, como diverticulitis o hemorragia (ver adelante).

Hemorragia diverticular

La hemorragia se presenta con mayor frecuencia en pacientes que tienen diverticulosis sin diverticulitis. La incidencia de esta complicación es muy baja; probablemente menos de un dos por ciento de los enfermos experimentan alguna vez hemorragia originada en un divertículo. Sin embargo, los divertículos son la fuente probable de hemorragia en el 10 a 20 por ciento de los pacientes con hemorragia macroscópica de colon.^{26,27} Cuando ésta se presenta, generalmente es masiva y requiere de transfusiones. El sangrado ocurre por ruptura de una rama de los vasos rectos adyacentes al divertículo.^{28,29}

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Debido a la elevada prevalencia de diverticulosis benigna, el médico debe ser cuidadoso en no atribuir el sangrado gastrointestinal bajo a un divertículo a menos que se hayan eliminado otras causas serias de hemorragia. Esto es particularmente importante en los casos de hemorragia crónica oculta, la cual puede ser ocasionada por enfermedad inflamatoria del intestino o por carcinoma del colon. El sangrado por diverticulosis casi siempre se observa en forma de rectorragia, pero pueden verse coágulos y aún melena, especialmente si el divertículo sangrante está localizado en el colon derecho. La hemorragia se presenta con más frecuencia en ancianos y cede de manera espontánea con tratamiento médico de apoyo en el 80 por ciento de los casos [ver figura 1].³⁰ Aproximadamente una cuarta parte de los pacientes con sangrado diverticular experimentan hemorragia subsecuente, pero ésta puede no presentarse sino hasta muchos años después del primer episodio. En al menos una tercera parte de quienes tienen diverticulosis con rectorragia severa se encuentra que otras lesiones como tumores, malformaciones vasculares, úlceras o enfermedad inflamatoria intestinal son la causa principal de la hemorragia. La angiodisplasia de colon derecho puede causar hemorragia colónica con más frecuencia que la diverticulosis.³¹ Por lo tanto, la arteriografía y, cuando no lo impide una hemorragia masiva, la colonoscopia, pueden ser procedimientos importantes en casos seleccionados.



Los divertículos en el ciego y colon ascendente parecen asociarse con hemorragia masiva con mayor frecuencia que los localizados en segmentos más distales del colon. Sin embargo, debido a que los divertículos rara vez se encuentran en el lado derecho del colon, la hemorragia masiva de esas lesiones explica sólo un pequeño porcentaje

de todos los sangrados causados por diverticulosis.

TRATAMIENTO

Debe instituirse el tratamiento de apoyo usual de la hemorragia gastrointestinal aguda. Una vez estabilizado el paciente, deberá realizarse una anoscopia y colonoscopia en un intento por identificar la localización de la hemorragia. Si la colonoscopia no es útil para esto, puede realizarse un gamagrama con eritrocitos marcados con tecnecio-99m.³² Si persiste un sangrado activo, se practicará una arteriografía visceral con medio de contraste para identificar el sitio de sangrado.³³ Es motivo de controversia si el gamagrama con eritrocitos debe ser previo a la arteriografía, y esto dependerá de la cantidad de sangre que pierde el paciente. La gamagrafía no es tan precisa como la arteriografía para precisar el sitio de sangrado, pero puede detectar sangrados por debajo de 0.1 ml/min, comparado con la hemorragia mínima detectada por la angiografía, que es de 0.5 ml/min.^{34,35}

Establecer el sitio preciso de hemorragia es crucial para el tratamiento quirúrgico subsecuente. La resección colónica segmentaria no debe basarse en los resultados solo de la gamagrafía de eritrocitos.³⁶ Si no es posible identificar con claridad el sitio de sangrado, y éste es abundante, persistente o recurrente, está indicado realizar una colectomía subtotal o total. Si se identifica el sitio por medio de la arteriografía, deberá indicarse la administración de vasopresina intrarterial.^{37,38} Esta se inicia en dosis de 0.2 U/min (200 U/L de solución salina a una velocidad de 1 ml/min) y puede aumentarse a 0.6 U/min si la hemorragia no se detiene con una infusión más lenta. Esta medida permite la estabilización de muchos pacientes y proporciona tiempo para limpiar el colon antes de la cirugía.

Debe enfatizarse que la mayoría de los pacientes dejan de sangrar espontáneamente y no vuelven a sangrar de nuevo.^{39,40} Sin embargo, cualquier paciente que requiera tres unidades de sangre deberá ser evaluado de inmediato,⁴¹ y debe realizarse cirugía pronta en los pacientes que requieran seis unidades de sangre.⁴² Los pacientes que reciben tratamiento de apoyo pero sangran por segunda vez tienen un mayor riesgo de presentar hemorragia recurrente (al menos un 50 por ciento) y probablemente deberán ser sometidos a cirugía electiva.³⁰

Diverticulitis

La inflamación se desarrolla con mayor frecuencia en los divertículos que tienen luz estrecha, particularmente en el recto sigmoides. La estasis, el paso de materia fecal por la luz del divertículo y el bloqueo subsecuente parecen constituir la secuencia fisiopatológica. Estudios histológicos sugieren que, en la diverticulitis, la microperforación de la serosa es muy común, si no es que ocurre siempre.

Aunque la diverticulitis es más común después de los 50 años de edad, en personas más jóvenes constituye el 20 al 30 por ciento de los casos,^{43,44} y los ataques pueden ser severos.⁴⁴ Por consiguiente, debe considerarse el diagnóstico en adultos jóvenes con dolor abdominal, sobre todo cuando el dolor se localiza en el cuadrante inferior izquierdo.⁴⁵

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Un síntoma temprano lo constituye el dolor abdominal tipo cólico localizado en el cuadrante inferior izquierdo, con irradiaciones al flanco y a la espalda. Es frecuente la presencia de fiebre, y la aparición de calosfríos sugiere bacteremia. Algunos enfermos con diverticulitis aguda desarrollan diarrea líquida, con tres o más evacuaciones por día. La penetración del proceso inflamatorio agudo a través de la serosa comúnmente causa pericolicitis y una masa inflamatoria secundaria. Esta extensión de la inflamación puede ocasionar compresión del colon, dolor a la

defecación o aún obstrucción completa.

El examen físico generalmente revela la presencia de dolor a la palpación en el cuadrante inferior izquierdo, con frecuencia acentuado al presionar sobre el colon ascendente o el sigmoide. Si existe peritonitis localizada, puede presentarse dolor agudo al retirar el médico su mano (dolor de rebote). Puede palparse una masa en el cuadrante inferior izquierdo o encontrarse por tacto rectal. Aunque usualmente existe peritonsitis, puede desarrollarse íleo debido a la inflamación del peritoneo suprayacente.

El diagnóstico debe basarse en el cuadro clínico y en la exclusión de otros procesos intraabdominales agudos, como la enfermedad inflamatoria del intestino, la colitis isquémica y el carcinoma de colon.

ESTUDIOS DE LABORATORIO Y OTROS PROCEDIMIENTOS DE DIAGNOSTICO

Las alteraciones de laboratorio incluyen leucocitosis de $15,000/\text{mm}^3$ o mayor, así como un incremento marcado en la fracción de leucocitos segmentados. Si la inflamación ha llegado a la vejiga o al uréter, puede desarrollarse piuria. Los niveles de electrolitos pueden mostrar evidencia de deshidratación o, si hay diarrea importante, de hipocalemia. Si el paciente está febril o tiene calosfríos está indicada la toma de un hemocultivo.

Muchas instituciones consideran que la tomografía computada (TC) es la prueba de elección para evaluar la diverticulitis.⁴⁶ Estudios recientes han confirmado la eficacia del examen con TC en comparación con el enema de bario estándar.⁴⁷⁻⁴⁹ La TC tiene la ventaja de delimitar con exactitud las complicaciones de la diverticulitis, incluyendo formación de abscesos, perforaciones o fístulas. Además, la TC puede identificar otras enfermedades que pudieran ser semejantes a la diverticulitis, como la isquemia del colon, la pancreatitis, la trombosis mesentérica y el absceso tubo-ovárico.⁴⁶

Otros estudios radiográficos tienen menos utilidad para confirmar el diagnóstico de diverticulitis. Las placas simples tienen poco valor diagnóstico, excepto para identificar el neumoperitoneo que podría revelar perforación de un divertículo. También demuestran aire en las asas del colon y el intestino delgado secundario a íleo, y pueden mostrar cambios inespecíficos sugestivos de una masa en el cuadrante inferior izquierdo. Puede realizarse enema de bario con seguridad en la mayoría de los pacientes con diverticulitis aguda,⁵⁰ y el estudio suele revelar un colon sigmoide con llenado irregular o incompleto con bolsas diverticulares llenas en forma parcial, y que suelen representar espasmo muscular segmentario secundario a la diverticulitis aguda. La única evidencia significativa de diverticulitis en el estudio con medio de contraste es la presencia de una masa extrínseca, generalmente causada por penetración profunda con inflamación o absceso extracolónico, o la presencia de bario fuera de la base diverticular. Este último dato indica el desarrollo de un trayecto penetrante profundo y la posible formación de una fístula.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Aunque suele ser posible realizar el diagnóstico definitivo con base en las manifestaciones clínicas, otras enfermedades se parecen a la diverticulitis aguda. Por ejemplo, los padecimientos infecciosos intrabdominales, como la tuberculosis o la actinomicosis, pueden ser diagnosticados en forma incorrecta como diverticulitis.⁴⁹ Por otra parte, la enfermedad de Crohn puede predisponer a ataques de diverticulitis.⁵¹ Los pacientes con enfermedad de Crohn o con colitis ulcerativa pueden presentar dolor, fiebre y una masa palpable, y la hemorragia aguda no es rara en estas enfermedades. Las manifestaciones extracolónicas como artritis y pioderma gangrenoso se relacionan más a menudo con la colitis ulcerativa o con la enfermedad de Crohn, pero también ocurren en la diverticulitis.⁵² Es

importante distinguir entre las enfermedades inflamatorias del intestino y la diverticulitis en vista de que el tratamiento con corticosteroides, que se utiliza para las enfermedades inflamatorias del intestino, puede ser perjudicial para los pacientes con diverticulitis. Las manifestaciones de la diverticulitis suelen ser más agudas que los síntomas de la enfermedad de Crohn del colon, pero pueden tener una aparición rápida, parecida a la observada en la colitis ulcerativa. La sigmoidoscopia, la colonoscopia y el enema de bario a menudo establecerán con claridad la presencia de enfermedad de Crohn o colitis ulcerativa al demostrar friabilidad de la mucosa, granulomas, ulceraciones y pus adherente. Estos hallazgos contrastan de manera notable con los hallazgos normales de la mucosa del colon observados en la diverticulitis aguda. La enfermedad de Crohn puede identificarse con el enema de bario por la presencia de características típicas como son los defectos excéntricos nodulares múltiples y las áreas afectadas separadas por mucosa normal en las regiones más proximales del colon.

La colitis pseudomembranosa puede distinguirse de la diverticulitis por el antecedente de administración de antibióticos, diarrea líquida importante y los hallazgos típicos de placas nodulares, elevadas, de color blanco grisáceo o amarillo que se observan en la sigmoidoscopia.

La colitis isquémica, que ocurre en un grupo de edad similar al de la diverticulitis, puede asociarse con dolor rectal, hemorragia y síntomas de abdomen agudo. Sin embargo, la mayoría de los pacientes con colitis isquémica tienen antecedentes de enfermedad vascular a nivel de otros órganos y en el estudio con bario suele haber defectos murales nodulares. El antecedente del empleo de anticonceptivos orales o de hipotensión marcada deberá sugerir la posibilidad de isquemia intestinal.

Aunque los divertículos pueden sufrir inflamación, su sola presencia no se relaciona con un riesgo elevado de carcinoma de colon y recto.⁵³ Sin embargo, el carcinoma de colon puede ocasionalmente enmascarse como diverticulitis si el tumor ha penetrado a través del colon para producir una peritonitis localizada. La mayoría de los enfermos con carcinoma de colon tienen pérdida crónica de peso, anemia por deficiencia de hierro debida a hemorragia crónica oculta y síntomas sistémicos incluyendo anorexia y debilidad marcada, los cuales anteceden a las manifestaciones agudas de un tumor invasor profundo. Usualmente es posible diferenciar una masa inflamatoria diverticular de un carcinoma de colon por medio del estudio baritado, debido a que el carcinoma se asocia con destrucción de la arquitectura normal de la mucosa, mientras que en la diverticulitis existe un defecto simétrico de presión extrínseca, típico de la inflamación pericólica. Si el enema con bario no excluye con claridad la presencia de carcinoma, deberá llevarse a cabo una colonoscopia después de que el individuo haya estado con dieta líquida por tres días, de manera que pueda estudiarse directamente el área y tomarse una biopsia para realizar el examen histopatológico.

Aunque la diverticulitis en el hemicolon derecho y en el ciego es menos frecuente que en la región sigmoide, se han publicado varios casos con esa localización.^{54,55} En cerca del 70 por ciento de los pacientes la presentación clínica es indistinguible de la apendicitis aguda. Aunque la edad avanzada y la ausencia de náusea y vómito deben sugerir la posibilidad de diverticulitis cecal, el diagnóstico correcto se realiza antes de la cirugía en menos del 10 por ciento de los pacientes. Durante la intervención quirúrgica, la observación de una masa diverticular en la parte derecha del colon puede dar como resultado el diagnóstico incorrecto de tumor en cerca del 40 por ciento de los pacientes.

TRATAMIENTO

Cuando menos dos terceras partes de los enfermos que hayan tenido un ataque agudo de diverticulitis pueden ser tratados con medidas médicas de sostén y no experimentarán un ataque subsecuente.^{56,57} Los pacientes con

síntomas leves no requieren hospitalización y pueden ser tratados en forma segura con restricción dietética y antibióticos orales. Puede usarse una cobertura antibiótica de amplio espectro contra gram negativos usando una cefalosporina o una quinolona por vía oral, solas o en combinación con metronidazol (para cubrir anaerobios). En forma alternativa, en Europa se usa un antibiótico no absorbible en combinación con un antiespasmódico para los casos leves.⁵⁸ Sin embargo, para indicar estas medidas es necesario estar seguro de que no existe peritonitis, formación de abscesos o perforación, porque estas complicaciones requieren de un manejo más agresivo con antibióticos por vía sistémica. El tratamiento para el paciente hospitalizado incluye la succión nasogátrica y el remplazo de líquidos y electrolitos. Puede requerirse el empleo de analgésicos potentes (por ejemplo, meperidina, 50 a 100 mg I.M. cada cuatro a seis horas) si hay dolor intenso, y está indicado el tratamiento con antibióticos cuando se presentan signos clínicos o de laboratorio de inflamación severa o de peritonitis [ver figura 3]. Por lo tanto, los pacientes con fiebre elevada, taquicardia, dolor de rebote localizado o leucocitosis notable, deberán tratarse con un antibiótico de amplio espectro como la cefoxitina (en dosis de 1 a 2 g I.V. o I.M. cada seis horas) o el cefotetán (en dosis de 1 a 2 g I.V. o I.M. cada 12 horas) durante cinco a 10 días.

Figura 3
Manejo de la diverticulitis aguda

El tratamiento estandar para la infección bacteriana grave incluye un aminoglucósido como la gentamicina (3.0 a 4.5 mg/kg/día I.V. en dosis divididas) combinado con clindamicina (300 a 600 mg I.V. cada ocho horas). Sin embargo, las cefalosporinas de segunda generación (v.gr., cefoxitina)⁵⁹ y las combinaciones de antibióticos (v.gr., piperacilina-tazobactam)⁶⁰ son tan eficaces como los aminoglucósidos, teniendo menos costo y casi ninguna toxicidad. Otros agentes antibióticos propuestos son la ampicilina-sulbactam y el metronidazol.

Deberá solicitarse una interconsulta a los cirujanos en cuanto llegue el enfermo al hospital, de tal manera que no haya retraso si el tratamiento médico de apoyo no tiene éxito. Si el individuo mejora con rapidez, deberá realizarse un estudio de colon por enema para averiguar la extensión de la enfermedad diverticular. Cuando no se observa respuesta favorable en término de 24 a 48 horas, está indicado el drenaje externo guiado por TC o el tratamiento quirúrgico. Las evidencias de falla del tratamiento incluyen sepsis no controlada, desarrollo de una masa fluctuante y dolorosa, crecimiento de una masa identificada con anterioridad, perforación u obstrucción intestinal.

Puede ser de utilidad identificar la localización del absceso mediante TC y realizar aspiración con aguja delgada para comprobar su contenido líquido, seguido por el drenaje exterior con catéter,⁶¹ sobre todo cuando los pacientes tienen el riesgo de complicaciones quirúrgicas. Después de haber realizado el drenaje externo continuo durante varios días, es posible efectuar el procedimiento quirúrgico en un solo tiempo, sin colostomía. La diverticulitis del colon derecho o del ciego a menudo requiere de una cirugía temprana por la dificultad para diferenciar este padecimiento de la apendicitis aguda.

Después de que un ataque de diverticulitis aguda ha cedido, deberá considerarse la posibilidad de realizar cirugía electiva si prevalece alguna de las siguientes condiciones: (1) ataques recurrentes frecuentes de diverticulitis, (2) desarrollo de una fístula colocutánea o colocólica, (3) obstrucción intestinal de bajo grado crónica y persistente, (4) infección de vías urinarias crónicas con deformidad de la vejiga, (5) presencia de un divertículo gigante en sigmoides (de 8 a 25 cm de diámetro), que suele asociarse con síntomas crónicos de distensión y mayor riesgo perforación, (6) hallazgos en el enema baritado y en el examen colonoscópico sospechosos de carcinoma de colon. Aunque deberá

realizarse colonoscopia para excluir la presencia de carcinoma, una biopsia negativa no excluye una neoplasia, y aún estaría justificado realizar la cirugía.

Los pacientes menores de 50 años pueden tener propensión especial a complicaciones de la diverticulitis que requieren cirugía de urgencia.⁴⁴ Por lo tanto, puede ser recomendable considerar la resección parcial electiva del colon en pacientes de este grupo de edad después de que se recuperan del ataque agudo de diverticulitis.⁶²

El tipo de cirugía a realizar en la diverticulitis aguda depende de la experiencia del cirujano. No se ha estudiado un abordaje en particular de una manera controlada y comparativa. Anteriormente solía realizarse el procedimiento quirúrgico en dos o tres tiempos. En vista de que en la actualidad puede realizarse con facilidad el drenaje externo del absceso guiado por TC, a menudo es posible la resección en un solo tiempo, con anastomosis término-terminal después de que ha cedido la inflamación.^{43,62} La cirugía de urgencia resulta eficaz en dos tercios de los pacientes, aunque suele requerirse la colostomía derivativa. El procedimiento tiene una mortalidad total de aproximadamente tres a seis por ciento, y un número importante de pacientes desarrollan complicaciones que a menudo requieren tratamiento quirúrgico adicional.^{43,56} La mayor parte de las muertes ocurren en individuos mayores de 60 años. La cirugía electiva tiene una mortalidad menor (cerca del uno al dos por ciento) y la incidencia de complicaciones también es más baja. Estas diferencias en la morbilidad muestran el valor del tratamiento inicial de sostén y conservador en pacientes con diverticulitis aguda.

Apendicitis

Antes de la publicación del artículo clásico de Fitz en 1886,^{63,64} la inflamación del cuadrante inferior derecho del abdomen se conocía como tifitis, y se creía se originaba del ciego.⁶⁵ Fitz identificó al apéndice como el origen de la tifitis. Después de este hallazgo, se propuso la intervención quirúrgica temprana para tratar la apendicitis aguda, ya que era técnicamente más fácil y evitaba las complicaciones y dificultad de la cirugía tardía.

En la actualidad, la apendicectomía sigue siendo el tratamiento más eficaz para la apendicitis. Aunque la morbilidad global por apendicitis ha disminuido en forma significativa en los últimos 50 años, la apendicitis aún puede complicarse y ser fatal.⁶⁶ La formación de abscesos secundarios y de peritonitis sigue siendo frecuente en niños pequeños⁶⁷ y en la población geriátrica, en los que el diagnóstico suele ser tardío.⁶⁸ La mejoría global en la morbilidad depende del diagnóstico acertado de los médicos de primer contacto y de evitar retrasos para indicar la cirugía.⁶⁹

La apendicitis aguda es una enfermedad frecuente en países industrializados. En los Estados Unidos ocurre en cerca del seis por ciento de la población y contribuye a más de \$1.5 billones de dólares en costos por salud por año.⁶⁵ Es más frecuente en varones,^{70,71} y puede presentarse en cualquier edad, siendo la mayor incidencia entre los 10 y 20 años de edad.⁷⁰

La alta incidencia de apendicitis aguda en países industrializados occidentales no se ha comprendido del todo, aunque parece disminuir en forma lenta.^{70,71} Se ha propuesto a las diferencias dietéticas como factor etiológico, aunque los estudios epidemiológicos al respecto no han sido definitivos.⁷² Los casos familiares de apendicitis aguda han sugerido un patrón de herencia poligénico de susceptibilidad como posible factor predisponente.⁷³

La apendicitis aguda suele ser causada por una infección bacteriana cuyo origen puede relacionarse con obstrucción de la luz del apéndice.⁶⁵ Fecalitos impactados, parásitos, tumores o hiperplasia linfoide pueden causar obstrucción luminal fija o temporal. Esta obstrucción produce estasis y facilita la infección bacteriana, que comienza en la luz, destruye la capa mucosa y alcanza la superficie serosa, penetrando la pared del apéndice. Recientemente se ha reportado a la infección por citomegalovirus como causa de apendicitis en pacientes con infección por virus de inmunodeficiencia humana,⁷⁴ por lo que debe considerarse como parte del diagnóstico diferencial en todos los huéspedes inmunosuprimidos, incluyendo los receptores de trasplante con dolor en el cuadrante inferior derecho del abdomen.

Cuando las lesiones obstructivas del apéndice no se encuentran en la pieza extirpada, es posible que la causa de la apendicitis haya sido la obstrucción temporal de la luz por proliferación linfática asociada con una enfermedad viral. Esta teoría de proliferación linfática podría explicar los reportes de brotes de apendicitis en niños.⁷⁵ Además, la mayor incidencia de apendicitis en ciertos grupos de edad es paralela al aumento relativo en la cantidad de linfocitos presentes en la mucosa del apéndice.

La apendicitis puede ser el primer síntoma de un carcinóide apendicular, de un adenocarcinoma cecal o apendicular, de lesiones metastásicas y del sarcoma de Kaposi.⁷⁶

Si la apendicitis no se diagnostica en forma oportuna puede ocurrir progresión a gangrena de la pared apendicular, con perforación secundaria. La perforación puede estar sellada y localizada o causar peritonitis difusa. El cuadro clínico tardío de una perforación sellada puede manejarse en ocasiones con antibióticos (con o sin drenaje percutáneo) y apendicectomía tardía (por lo general seis semanas después). Sin embargo, la mayoría de los pacientes que sufren una perforación requieren de cirugía inmediata.

Al parecer las manifestaciones clínicas de la apendicitis aguda se relacionan con las fases de la enfermedad y la localización del apéndice. Al principio, cuando la enfermedad está limitada a la porción inferior del apéndice, la percepción del dolor es vaga y referida al epigastrio o al área periumbilical. El patrón de dolor es típico de las enfermedades de la porción media del intestino. Cuando la inflamación se disemina a la superficie y afecta el peritoneo parietal, el dolor se focaliza, se vuelve más intenso y empeora en forma notable por el movimiento o contracción de los músculos abdominales. Si la localización del apéndice no causa afección del peritoneo parietal o si ocurre inflamación peritoneal tardía (i.e., cuando el apéndice está en posición retrocecal verdadera), el dolor persiste vago y difuso, y hay dolor moderado a la palpación. Es típico que los pacientes con apendicitis retrocecal sean diagnosticados en forma tardía, y la incidencia de ruptura en estos casos es mayor.

MANIFESTACIONES CLINICAS Y DIAGNOSTICO

Cuadro clínico

El cuadro típico de la apendicitis aguda es característico, y en condiciones adecuadas, es de gran ayuda para realizar el diagnóstico. Los pacientes presentan dolor periumbilical no bien definido que suele acompañarse o ser precedido por anorexia. La exploración física durante esta etapa puede mostrar dolor a la palpación profunda no bien definido en el cuadrante inferior derecho del abdomen. Después de 12 a 24 horas el dolor se localiza en el cuadrante inferior derecho y se intensifica al toser, estornudar o pujar. La exploración física en esta fase revela dolor de rebote e inmediato en el mismo cuadrante. En algunos casos el dolor de rebote es referido al cuadrante inferior derecho al oprimir y descomprimir otro sitio del abdomen. El cuadro clínico es indicativo de apendicitis aguda en por lo menos

el 90 por ciento de los hombres jóvenes previamente sanos.

Los problemas en el diagnóstico surgen sobre todo en otras situaciones. Los pacientes en edades extremas de la vida presentan síntomas mucho menos definidos, hallazgos físicos menos localizados y una incidencia mucho mayor de perforación en el momento del diagnóstico. En individuos muy jóvenes o en ancianos, la presencia de dolor abdominal persistente, anorexia y hallazgos físicos no bien definidos y poco notables, constituyen a menudo el cuadro de apendicitis, incluso después de la perforación. En los ancianos es frecuente que el número de casos diagnosticados de apendicitis aguda sea menor al real en relación a la incidencia de la enfermedad.

En las mujeres jóvenes es difícil distinguir con certeza entre la apendicitis aguda y padecimientos ginecológicos como el embarazo ectópico, los quistes de ovario, la torsión de anexos y la enfermedad inflamatoria pélvica.⁷⁷ El interrogatorio cuidadoso sobre la duración de los síntomas, la presencia de náusea y el antecedente de enfermedad inflamatoria pélvica, además de un examen abdominal completo buscando signos de irritación peritoneal en el cuadrante inferior derecho, dolor al movimiento cervical y a la palpación de los anexos, permite distinguir entre la enfermedad inflamatoria pélvica y la apendicitis aguda en más del 75 por ciento de los casos.⁷⁸

El dolor agudo en el cuadrante inferior derecho y a la palpación son hallazgos especialmente difíciles de interpretar en pacientes inmunosuprimidos, sobre todo en individuos con neutropenia severa.

No existe un acuerdo definido sobre la actitud correcta para el tratamiento de estos pacientes, pero pueden aplicarse varios criterios generales. En pacientes inmunosuprimidos sin neutrófilos identificables en los frotis de sangre periférica en raras ocasiones será de utilidad la intervención quirúrgica. Probablemente la mayoría de estos enfermos no tienen apendicitis verdadera, aunque algunos investigadores han cuestionado esta conclusión. El mejor método en esta situación es administrar un tratamiento intensivo con antibióticos. Si la cuenta de neutrófilos regresa a una cantidad medible, incluso si es menor de lo normal, y el cuadro clínico continúa indicando apendicitis, es muy probable que el diagnóstico sea correcto y existe mayor probabilidad de que la apendicectomía sea útil. En el otro extremo están los pacientes que reciben corticosteroides, en los que los signos y los síntomas de la apendicitis están suprimidos. Las consecuencias del retraso en el tratamiento en estos pacientes son muy grandes porque puede ocurrir perforación al inicio de la enfermedad. Ante estos pacientes el cirujano debe ser más desconfiado y estar preparado para operar de inmediato.

La apendicitis durante el embarazo puede ser difícil de diagnosticar.^{79,80} A medida que el útero gestante desplaza al ciego hacia arriba, la posición del apéndice se vuelve más subcostal. El patrón del dolor espontáneo y del dolor a la palpación se altera. El apéndice inflamado contiguo al útero gestante en el tercer trimestre puede precipitar el trabajo de parto, lo que complica más la situación. La presencia de dolor en el cuadrante inferior derecho durante el tercer trimestre del embarazo puede relacionarse a problemas mecánicos con el ligamento redondo. En este caso, puede haber dolor a la palpación en la ingle.

Anteriormente se consideraba que los episodios previos de síntomas parecidos eran pruebas contundentes contra el diagnóstico de apendicitis. También se consideraba que la apendicitis aguda era un trastorno que ocurría solo una vez. La experiencia cada vez mayor indica que esto no es verdad y que, de hecho, los antecedentes muy sugestivos de ataques previos de apendicitis aguda no son raros. En ocasiones, cuando se extirpa el apéndice de un paciente con este tipo de antecedentes se encuentra engrosamiento de las paredes y cierto grado de cicatrización. Incluso se ha informado que en varios grupos pequeños de pacientes con ataques recurrentes típicos de apendicitis aguda, los episodios cedieron mediante la apendicetomía electiva realizada una vez que los síntomas habían desaparecido. Las

investigaciones diligentes para detectar lesiones que pudieran causar obstrucción intermitente en estos pacientes han sido infructuosas.

Hallazgos de laboratorio

No existen pruebas de laboratorio específicas para el diagnóstico de la apendicitis aguda. La cuenta de leucocitos y la cuenta diferencial no confirman el diagnóstico; incluso es discutible si son de ayuda en la mayoría de los casos que requieren información diagnóstica adicional. Cada estudio extenso contiene un número considerable de pacientes con apendicitis aguda incluyendo algunos con perforación, que no tienen leucocitosis. Además, la leucocitosis es frecuente en pacientes con enfermedades parecidas a la apendicitis, pero que no requieren cirugía. Por consiguiente, la cuenta de leucocitos casi no es útil en el diagnóstico de apendicitis en un paciente específico. A pesar de que esta prueba puede ayudar a diferenciar entre poblaciones grandes de pacientes, su capacidad de discriminación es mínima para el paciente individual. La cuenta diferencial de leucocitos que indica una desviación hacia las formas más inmaduras de neutrófilos puede ser un hallazgo más discriminatorio, aunque esta prueba también carece de especificidad. Por desgracia, la determinación de la temperatura corporal no es más útil que la cuenta total de leucocitos o la cuenta diferencial. Hasta el 10 por ciento de los pacientes con apendicitis aguda comprobada pueden estar afebriles y no tener leucocitosis. Un aspecto importante es que la decisión de operar o no a un paciente no debe basarse en la presencia o ausencia de leucocitosis. El diagnóstico se realiza principalmente (y, hasta hace poco, se realizaba casi de manera exclusiva) con base en el interrogatorio y los hallazgos físicos.

Los datos de laboratorio ayudan a demostrar algunos diagnósticos alternativos. Una prueba positiva de embarazo puede alertar al médico sobre la posibilidad de un embarazo ectópico. El examen de orina puede demostrar infección del aparato urinario cuando el diagnóstico no es claro, sobre todo en ancianos. La linfocitosis definitiva indica una mayor probabilidad de adenitis mesentérica, aunque existen pocos informes relevantes a este respecto.

Estudios diagnósticos

La costumbre de solicitar radiografías de abdomen en pacientes con sospecha de apendicitis resulta difícil de justificar. La presencia de un fecalito en el cuadrante inferior derecho o de aire en la luz del apéndice indica de manera notable el diagnóstico de apendicitis aguda, aunque estos hallazgos no son muy frecuentes. Cuando el diagnóstico clínico no es claro porque la historia clínica es atípica o la exploración física es inespecífica, es útil realizar un ultrasonido. Este estudio es de especial utilidad para distinguir la apendicitis de la enfermedad de los anexos en mujeres. La ultrasonografía abdominal de alta calidad es un estudio simple, seguro, disponible, relativamente económico y que no causa radiación ionizante. La confirmación por ultrasonido de una apendicitis requiere experiencia por parte del médico que realiza el estudio, aunque se han establecido criterios diagnósticos específicos.⁸¹ Este recurso técnico es especialmente útil en mujeres, en quienes el ultrasonido pélvico transvaginal puede delimitar la patología pélvica con más claridad.⁸²

El enema con bario no suele estar indicado en el diagnóstico de la apendicitis aguda, porque el apéndice puede no llenarse con el medio de contraste incluso en personas normales. En pacientes muy problemáticos (como los obesos, que no pueden ser examinados de modo adecuado y en quienes el ultrasonido no es fidedigno) la TC es muy sensible y específica para identificar la apendicitis.⁸³

Es importante enfatizar que la apendicitis aguda sigue siendo un diagnóstico clínico, y que en la gran mayoría de los casos no se requieren estudios de imagen para confirmarla.⁸⁴ Es más, un ultrasonido negativo no excluye el

diagnóstico de apendicitis y no debe sustituir a la exploración física repetida por parte del médico y el cirujano.⁸⁵ El retraso indebido en el tratamiento por tratar de confirmar el diagnóstico puede hacer que la apendicitis progrese a gangrena y perforación, con aumento consecuente en la morbilidad. Por lo tanto, el paciente debe ser evaluado en forma temprana por el cirujano, tomando la decisión de operar en cuanto sea conveniente.

La laparoscopia asistida con video es la adición técnica más novedosa a los métodos diagnósticos. Muchos cirujanos generales son ahora expertos en procedimientos laparoscópicos. Debido a que esta técnica permite una excelente visualización de la pelvis, puede usarse para confirmar el diagnóstico de apendicitis aguda y evaluar toda la pelvis. Se ha sugerido la realización rutinaria de laparoscopia diagnóstica antes de la apendicetomía para disminuir el número de apendicetomías innecesarias en mujeres fértiles.⁸⁶ Esta actitud es común ahora que la apendicetomía puede realizarse de rutina por vía laparoscópica [*ver adelante*, Tratamiento].

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial en la apendicitis aguda es el mismo que el de la peritonitis. En las personas muy jóvenes y en los ancianos, la lista también debe incluir todas las causas de dolor abdominal, malestar general y anorexia, aunque es evidente que esta lista es extensa. Sin embargo, existen algunos padecimientos que en determinados casos se encuentran con mucha mayor frecuencia, por lo que resulta adecuado tenerlos en cuenta.

En hombres jóvenes el diagnóstico de apendicitis aguda puede realizarse con seguridad. Los padecimientos más frecuentes que son diagnosticados de manera errónea como apendicitis aguda en este grupo son: adenitis mesentérica, úlcera duodenal perforada, colecistitis aguda, enfermedad inflamatoria intestinal, diverticulitis de Meckel y traumatismos. De esos padecimientos la adenitis mesentérica es el más común. Probablemente la adenitis mesentérica tiene un origen viral, aunque en algunas ocasiones pueden aislarse microorganismos de *Yersinia*. Este trastorno se parece bastante a la apendicitis; en la fase inicial de su evolución no es posible distinguirlos con base en el interrogatorio, los hallazgos físicos o las alteraciones de laboratorio. La principal característica distintiva radica en que los pacientes con adenitis mesentérica mejoran en término de tres días en lugar de agravarse; sin embargo, esta característica resulta demasiado peligrosa para utilizarla como prueba diagnóstica. En dado caso es más seguro realizar una apendicetomía. En las úlceras duodenales perforadas el contenido intestinal puede fugarse hacia la corredera lumbar derecha y manifestarse como peritonitis localizada en el cuadrante inferior derecho. La enfermedad inflamatoria intestinal, sobre todo el ataque inicial de ileítis aguda, es otro padecimiento que se parece bastante a la apendicitis aguda. Cuando el paciente es operado el apéndice debe extirparse, a menos que la base esté muy afectada. Los pacientes con diverticulitis de Meckel deben ser tratados de la misma forma. La hernia inguinal encarcelada o la torsión del testículo pueden confundirse con apendicitis sólo cuando la exploración física es deficiente.

La mayoría de los padecimientos que simulan apendicitis en hombres jóvenes también pueden ocurrir en mujeres jóvenes. Sin embargo, en las mujeres jóvenes los trastornos ginecológicos que producen dolor son una causa frecuente de error diagnóstico. La salpingitis aguda debe tomarse en cuenta en cualquier mujer sexualmente activa. Este padecimiento puede ser muy parecido a la apendicitis. El embarazo tubárico también es cada vez más frecuente y es el trastorno con mayor riesgo de muerte de los diagnósticos alternativos comunes, en vista de que el cuadro clínico que simula apendicitis suele significar ruptura y hemorragia intraperitoneal. Por lo tanto, es un trastorno que pone en peligro inminente la vida del paciente, a diferencia de la apendicitis y de la mayor parte de los padecimientos que simulan apendicitis. La torsión de ovario, la rotura de folículos con hemorragia y la rotura de quistes pueden ser muy parecidos a la apendicitis.

En ancianos, la diverticulitis perforada del sigmoides o, con menor frecuencia, la perforación de un carcinoma de colon suelen causar errores en el diagnóstico. Las infecciones agudas de las vías urinarias altas y bajas, o las exacerbaciones de las infecciones crónicas son padecimientos menos graves que pueden ser parecidos a la apendicitis aguda.

En niños, la intususcepción es más común que la apendicitis y se manifiesta por un cuadro clínico muy parecido. La presencia de una masa palpable es un hallazgo característico. Es importante determinar el diagnóstico correcto en vista de que en la actualidad la intususcepción en pacientes de esta edad suele ser tratada en forma satisfactoria sin necesidad de cirugía.

Se han propuesto diversos métodos para mejorar la precisión diagnóstica. La observación del paciente durante 24 horas en el hospital antes de proseguir con la apendicectomía ha mejorado la especificidad del diagnóstico en mujeres jóvenes sin pérdida aparente en la sensibilidad. También se han considerado diversos métodos que utilizan el análisis discriminatorio multifactorial, muchos de los cuales incluyen cálculos de numerosas variables apoyados por computadora. Sin embargo, algunos de estos cálculos son tan elaborados y consumen tanto tiempo que el autor se pregunta si el efecto neto no es sólo una variación del primer método, esto es, prolongar el periodo de observación clínica. Ambos métodos podrán abandonarse si el estudio ultrasonográfico satisface las expectativas iniciales.

TRATAMIENTO

El tratamiento seguro y eficaz de la apendicitis aguda es la apendicectomía realizada por un cirujano y un anesiólogo con adiestramiento suficiente. Este procedimiento es seguro en pacientes con un riesgo aceptable para la anestesia. La anestesia regional (v.gr., anestesia epidural) es eficaz cuando hay seguridad en el diagnóstico, aunque es menos fácil cambiar la vía de acceso quirúrgico si se presentan imprevistos.

El tratamiento de la apendicitis con antibióticos y sin cirugía tiene pocas posibilidades de ser satisfactorio si existe obstrucción de la luz apendicular; sigue siendo dudoso si hay obstrucción en todos los casos. Algunos pacientes con diagnóstico clínico de apendicitis han mejorado con el tratamiento con antibióticos únicamente. También existen casos en que la recuperación de los ataques de apendicitis ocurrió sin tratamiento médico o quirúrgico. Sin embargo, ésta evolución resulta la excepción, en vista de que una gran cantidad de pacientes evolucionan hasta la apendicitis complicada cuando el padecimiento no es tratado en forma oportuna. La apendicectomía oportuna realizada por cirujanos capacitados es sin duda el tratamiento de elección.

Después de que el paciente sometido a cirugía por apendicitis ha sido anestesiado, el cirujano debe palpar en forma minuciosa el abdomen. La palpación de una masa confirmará o descartará el diagnóstico y puede ser de bastante utilidad para realizar la incisión en el sitio adecuado. En mujeres jóvenes puede repetirse la exploración pélvica antes de proseguir con la operación o puede realizarse una laparoscopia diagnóstica si no se tiene un diagnóstico claro.

En pacientes jóvenes en los cuales el diagnóstico clínico es seguro, la cirugía debe realizarse a través de una incisión en el cuadrante inferior derecho separando los músculos. Estas incisiones cicatrizan en forma adecuada, permiten la recuperación rápida y el regreso a la actividad. Cuando la exploración quirúrgica muestra un apéndice normal, el cirujano debe revisar los ganglios ileocecales y el íleo terminal, investigar la presencia de un divertículo de Meckel y evaluar el duodeno y la vesícula biliar por palpación o por algún otro procedimiento apropiado. Cuando no se encuentra la causa responsable del cuadro clínico, las características del líquido peritoneal deben determinar el siguiente paso. Cuando el líquido es purulento o cuando la tinción de Gram muestra neutrófilos y bacterias, se debe

realizar una incisión más grande y efectuar una exploración completa del abdomen. En las mujeres será necesario revisar la pelvis, lo que también requiere ampliar la incisión.

Ahora que se ha generalizado el uso de la apendicectomía laparoscópica,⁸⁷ es necesario evaluar la conveniencia de la laparoscopia diagnóstica antes de hacer la incisión. Este método puede ser especialmente útil en mujeres para permitir una mejor exploración de la pelvis. Estudios prospectivos, no aleatorios, han comparado los resultados de este enfoque con los de la apendicectomía abierta estandar.^{88,89} El procedimiento laparoscópico puede realizarse sin aumentar la morbilidad quirúrgica y puede tener menor tasa de complicaciones en la herida. Un estudio controlado y aleatorio realizando en Singapur reveló menor tasa de infección de la herida y una recuperación más rápida con la apendicectomía laparoscópica que con la cirugía convencional.⁹⁰ Esta nueva técnica puede reducir el impacto económico de la apendicitis en la población joven trabajadora.

En los ancianos las operaciones para la apendicitis a menudo deben realizarse a través de incisiones verticales y bajo anestesia general. Esta vía de acceso permite mayor espacio quirúrgico, en vista de que en los ancianos es más probable que se detecte otro padecimiento que requiera intervención quirúrgica más extensa, como diverticulitis del sigmoides perforada, cáncer de colon, úlcera péptica perforada o colecistitis aguda. También debe comentarse con el paciente, antes de la cirugía, sobre la posibilidad de que se efectúe una colostomía temporal, a menos que haya gran seguridad en el diagnóstico de apendicitis.

Cuando se sospecha durante la cirugía la presencia de un tumor maligno en el apéndice, los hallazgos locales determinan la vía de acceso. Los tumores carcinoides, que son el tipo más frecuente de tumor en estos casos, casi siempre se encuentran en la luz del apéndice y suelen tener menos de 2 cm de diámetro. Estos tumores son tratados en forma adecuada por medio de la apendicectomía únicamente, siempre que incluya la totalidad de tumor.⁹¹ En los tumores carcinoides mayores de 2 cm la probabilidad de metástasis a ganglios linfáticos es importante. En pacientes por demás sanos, está indicada la hemicolectomía derecha cuando se confirma el diagnóstico.⁹¹ Cuando se encuentran adenocarcinomas invasores en o cerca del apéndice, la hemicolectomía derecha es un procedimiento potencialmente curativo y está indicada con mayor urgencia en vista de la naturaleza más agresiva de estos tumores. Los mucocelos del apéndice pueden ser mucocelos verdaderos o, en el caso del pseudomixoma peritoneal, la fase inicial de un padecimiento maligno. El mucocelo debe extirparse por completo sin derramar su contenido, incluso si esto significa extirpar el ciego contiguo.

Bibliografía

1. Report to the Congress of the United States of the National Commission on Digestive Diseases, Vol 4 (pt 4). DHEW Publication No (NIH) 79-1887. US Government Printing Office, Washington, DC
2. Rodkey GV, Welch CE: Changing patterns in the surgical treatment of diverticular disease. *Ann Surg* 200;466,1984
3. Welch CE, Allen AW, Donaldson GA: An appraisal of resection of the colon for diverticulitis of the sigmoid. *Ann Surg* 138:332, 1953

4. Munakata A, Nakaji S, Takami H, et al: Epidemiological evaluation of colonic diverticulosis and dietary fiber in Japan. *Tohoku J Exp Med* 171:145,1993
5. Chia JG, Wilde CC, Ngoi SS, et al: Trends of diverticular disease of the large bowel in a newly developed country. *Dis Colon Rectum* 34:498, 1991
6. Hackford A W, Veidenheimer MC: Diverticular disease of the colon: current concepts and management. *surg Clin North Am* 65:347,1985
7. Painter NS, Truelove SC, Ardran GM, et al: Segmentation and the localization of intraluminal pressures in the human colon, with special reference to the pathogenesis of colonic diverticula. *Gastroenterology* 49:169,1965
8. Eastwood MA, Smith AN, Brydon WG, et al: Colonic function in patients with diverticular disease. *Lancet* 1:1181, 1978
9. Painter Ns, Burkitt DP: Diverticular disease of the colon, a 20th century problem. *Clin Gastroenterol* 4:3, 1975
10. Segal I, Solomon A, Hunt JA: Emergence of diverticular disease in the urban South African black. *Gastroenterology* 72:215,1977
11. Sugihara K: Diverticular disease of the colon in Japan. *Ann Acad Med Singapore* 16:504, 1987
12. Stemmermann GN: Pattern of disease among Japanese living in Hawaii. *Arch Environ Health* 20:266, 1970
13. Almy TP , Howell DA: Medical progress: diverticular disease of the colon. *N Engl J Med* 302:324,1980
14. Loeb PM: Diverticular disease of the colon. *Gastrointestinal Disease: Pathophysiology , Diagnosis, Management, Vol I, 2nd ed.* sleisenger MH, Fordtran Js, Eds. WB Saunders Co, Philadelphia, 1978, p 1756
15. Trotman IF, Misiewicz JJ: sigmoid motility in diverticular disease and the irritable bowel syndrome. *Gut* 29:218, 1988
16. Cook JM: spontaneous perforation of the colon: report of two cases in a family exhibiting Marfan stigmata. *Ohio state Med J* 64:73, 1968

17. Beighton PH, Murdoch JL, Votteler T: Gastrointestinal complications of the Ehlers-Danlos syndrome. *Gut* 10:1004, 1969
18. Scheff RT, Zuckerman G, Harter H, et al: Diverticular disease in patients with chronic renal failure due to polycystic kidney disease (pt 1). *Ann Intern Med* 92:202,1980
19. Roth JLA: Diagnosis and management of colonic diverticulitis. *Contemporary Gastroenterology* 1:7, 1988
20. Brodribb AJ: Treatment of symptomatic diverticular disease with a high-fibre diet. *Lancet* 1:664,1977
21. Soltoft J, Krag B, Gudmand-Hoyer E, et al: A double-blind trial of the effect of wheat bran on symptoms of irritable bowel syndrome. *Lancet* 1:270,1976
22. Leahy AL, Ellis RM, Quill DS, et al: High fibre diet in symptomatic diverticular disease of the colon. *Ann R Coll surg Engl* 67:173, 1985
23. Brodribb AJ, Humphreys DM: Diverticular disease: three studies. Part III: metabolic effect of bran in patients with diverticular disease. *Br Med J* 1:428,1976
24. Ismail-Beigi F, Reinhold JG, Faraji B, et al: Effects of cellulose added to diets of low and high fiber content upon the metabolism of calcium, magnesium, zinc and phosphorus by man. *J Nutr* 107:510, 1977
25. Smits BJ, Whitehead AM, Prescott P: Lactulose in the treatment of symptomatic diverticular disease: a comparative study with high fibre diet. *Br J Clin Pract* 44:314, 1990
26. Cheung PS, Wong SK, Boey J, et al: Frank rectal bleeding: a prospective study of causes in patients over the age of 40. *Postgrad Med J* 64:364, 1988
27. Jensen DM, Machicado GA: Diagnosis and treatment of severe hematochezia. The role of urgent colonoscopy after purge. *Gastroenterology* 95:1569,1988
28. Meyers MA, Alonso DR, Gray GF, et al: Pathogenesis of bleeding colonic diverticulosis. *Gastroenterology* 71:577,1976

29. Meyers MA, Volberg F, Katzen B, et al: The angioarchitecture of colonic diverticula: significance in bleeding diverticulosis. *Radiology* 108:249, 1973
30. Rosen AM, Fleischer DE: Lower GI bleeding: updated diagnosis and management. *Geriatrics* 44:49, 1989
31. Reinus JF, Brandt LJ: Vascular ectasias and diverticulosis: common causes of lower intestinal bleeding. *Gastroenterol Clin North Am* 23:1, 1994
32. Nicholson ML, Neoptolemos JP, Sharp JF, et al: Localization of lower gastrointestinal bleeding using in-vivo technetium-99m-labeled red blood cell scintigraphy. *Br J surg* 76:358, 1989
33. Browder W, Cerise EJ, Utwin MS: Impact of emergency angiography in massive lower gastrointestinal bleeding. *Ann surg* 204:530, 1986
34. Koval G, Benner KG, Rosch J, et al: Aggressive angiographic diagnosis in acute lower gastrointestinal hemorrhage. *Dig Dis Sci* 32:248, 1987
35. Doemeny J, Baum SB: Angiographic diagnosis in acute gastrointestinal hemorrhage. *Seminars in Interventional Radiology* 5:1, 1988
36. Hunter JM, Pezim ME: Limited value of technetium 99m-labeled red blood cell scintigraphy in localization of lower gastrointestinal bleeding. *Am J Surg* 159:504, 1990
37. Baum S, Rösch J, Dotter CT, et al: Selective mesenteric arterial infusions in the management of massive diverticular hemorrhage. *N Engl J Med* 288:1269, 1973
38. Welch CE, Athanasoulis CA, Galdabini JJ: Hemorrhage from the large bowel with special reference to angiodysplasia and diverticular disease. *World J Surg* 2:73, 1978
39. DeMarkles MP, Murphy JR: Acute lower gastrointestinal bleeding. *Med Clin North Am* 77:1085, 1993
40. Uchtiger S, Kombluth A, Solomon P, et al: Lower gastrointestinal bleeding. *Gastrointestinal Emergencies*, 1st ed. Taylor MB, Gollan JL, Peppercom MA, et al, Eds. Williams & Wilkins Co, Baltimore, 1991, p 358

41. Elta GH: Approach to the patient with gross gastrointestinal bleeding. Textbook of Gastroenterology, 1st ed. Yarnada T, Alpers DH, Owyang C, et al, Eds. JB Uppincott Co, Philadelphia, 1991, p 591
42. Potter GD, Senin JH: Lower gastrointestinal bleeding. Gastroenterol Clin North Am 17:341,1988
43. Kirson SM: Diverticulitis: management patterns in a community hospital. South Med J 81:972, 1988
44. Freischlag J, Bennion RS, Thompson JE Jr: Complications of diverticular disease of the colon in young people. Dis Colon Rectum 29:639,1986
45. Feczko PJ, Nish AD, Craig BM, et al: Acute diverticulitis in patients under 40 years of age: radiologic diagnosis. AJR 150:1311, 1988
46. Freeman SR, McNally PR: Diverticulitis. Med Clin North Am 77:1149, 1993
47. Labs JD, Sarr MG, Fishrnan EK, et al: Complications of acute diverticulitis of the colon: improved early diagnosis with computerized tomography. Am J Surg 155:331, 1988
48. Cho KC, Morehouse HT , Alterman DD, et al: sigmoid diverticulitis: diagnostic role of CT: comparison with barium enema studies. Radiology 176:111, 1990
49. Deshmukh N, Heaney SJ: Actinomycosis at multiple colonic sites. Am J Gastroenterol 81:1212, 1986
50. Johnson CD, Baker ME, Rice RP, et al: Diagnosis of acute colonic diverticulitis: comparison of barium enema and CT. AJR 148:541,1987
51. Meyers MA, Alonso DR, Morson BC, et al: Pathogenesis of diverticulitis complicating granulomatous colitis. Gastroenterology 74:24, 1978
52. Klein S, Mayer L, Present DH, et al: Extraintestinal manifestations in patients with diverticulitis. Ann Intern Med 108:700,1988
53. McCallum A, Eastwood MA, smith AN, et al: Colonic diverticulosis in patients with colorectal cancer and in controls. Scand J Gastroenterol 23:284,1988

54. Sardi A, Gokli A, Singer JA: Diverticular disease of the cecum and ascending colon. A review of 881 cases. *Am Surg* 53:41, 1987
55. Graham SM, Ballantyne GH: Cecal diverticulitis. A review of the American experience. *Dis Colon Rectum* 30:821, 1987
56. Roberts PL, Veidenheimer MC: Current management of diverticulitis. *Adv Surg* 27:189,1994
57. Larson DM, Masters SS, Spiro HM: Medical and surgical therapy in diverticular disease: a comparative study. *Gastroenterology* 71:734, 1976
58. Papi C, Camarri E: Non-absorbable antibiotics in the treatment of diverticular disease of the colon. *Ital J G:istroenterol* 24(suppl2):19,1992
59. Kellum JM, Sugerman HJ, Coppa GF, et al: Randomized, prospective comparison of cefoxitin and gentamidin-clindamycin in the treatment of acute colonic diverticulitis. *Clin Ther* 14:376,1992
60. Polk HC Jr, Fink MP, Laverdiere M, et al: Prospective randomized study of piperacillin/tazobactam therapy of surgically treated intraabdominal infection. The Piperacillin/Tazobactam Intra-Abdominal Infection study Group. *Am surg* 59:598, 1993
61. Stabile BE, Puccio E, vanSonnenberg E, et al: Preoperative percutaneous drainage of diverticular abscesses. *Am J surg* 159:99,1990
62. Konvolinka CW: Acute diverticulitis under age forty. *Am J surg* 167:562, 1994
63. Fitz RH: Perforating inflammation of the vermiform appendix. *Trans Assc Am Physicians* 1:107,1889
64. Ellis H: The 100th birthday of appendicitis. *Br MedJ* 293:1617,1986
65. Silen ML, Tracy TF Jr: The right lower quadrant "revisited." *Pediatr Clin North Am* 40:1201,1993
66. Luckman R: Incidence and case fatality rates for acute appendicitis in California: a population-based study of the effects of age. *Am J Epidemiol* 129:905, 1989

67. Williams N, Kapila L: Acute appendicitis in the under-5 year old. *J R Coll Surg Edinb* 39:168, 1994
68. Horattas MC, Guyton DD, Wu D: A reappraisal of appendicitis in the elderly. *Am J Surg* 160:291,1990
69. Linz DN, Hrabovsky EE, Franceschi D, et al: Does the current health care environment contribute to increased morbidity and mortality of acute appendicitis in children? *J Pediatr surg* 28:321, 1993
70. Addiss DG, shaffer N, Fowler BS, et al: The epidemiology of appendicitis and appendectomy in the United states. *Am J Epidemiol* 132:910,1990
71. Primates P, Goldacre J: Appendicectomy for acute appendicitis and for other conditions: an epidemiological study. *Int J Epidemiol* 23:155, 1994
72. Nelson M, Morris J, Barker DJ, et al: A case-control study of acute appendicitis and diet in children. *J Epidemiol Community Health* 40:316, 1986
73. Basta M, Morton EM, Mulvihill JJ, et al: Inheritance of acute appendicitis: familial aggregation and evidence of polygenic transmission. *Am J Hum Genet* 46:377,1990
74. Neumayer LA, Makar R, Ampel NM, et al: Cytomegalovirus appendicitis in a patient with human immunodeficiency virus infection: case report and review of the literature. *Arch Surg* 128:467, 1993
75. Martin DL, Gustafson TL: A cluster of true appendicitis cases. *Am J Surg* 150:554,1985
76. Ravalli S, Vincent RA, Beaton HL: Acute appendicitis secondary to Kaposi's sarcoma in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Y state J Med* 91:401,1991
77. Webster DP, Schneider CN, Cheche S, et al: Differentiating acute appendicitis from pelvic inflammatory disease in women of childbearing age. *Am J Emerg Med* 11:569, 1993
78. Bongard F, Landers DV, Lewis F: Differential diagnosis of appendicitis and pelvic inflammatory disease: a prospective analysis. *Am J Surg* 150:90, 1985

79. Horowitz MD, Gomez GA, Santiesteban R, et al: Acute appendicitis during pregnancy. Arch Surg 120:1362,1985
80. Masters K, Levine BA, Gaskill HV , et al: Diagnosing appendicitis during pregnancy. Am J Surg 148:768,1984
81. Jeffrey RB, Jain KA, Nghiem HV: Sonographic diagnosis of acute appendicitis: interpretive pitfalls. AJR 162:55, 1994
82. Bellah RD, Rosenberg HK: Transvaginal ultrasound in a children's hospital: is it worthwhile? Pediatr Radiol21:570, 1991
83. Balthazar EJ, Birnbaum BA, Yee J, et al: Acute appendicitis: CT and US correlation in 100 patients. Radiology 190:31, 1994
84. Sarfati MR, Hunter GC, Witzke DB, et al: Impact of adjunctive testing on the diagnosis and clinical course of patients with acute appendicitis. Am J Surg 166:660,1993
85. Wade DS, Marrow SE, Balsara ZN, et al: Accuracy of ultrasound in the diagnosis of acute appendicitis compared with the surgeon's clinical impression. Arch Surg 128:1039,1993
86. Jadallah FA, Abdul-Ghani AA, Tibblin S: Diagnostic laparoscopy reduces unnecessary appendectomy in fertile women. Eur J Surg 160:41, 1994
87. McAnena OJ, Willson PD: Laparoscopic appendectomy: diagnosis and resection of acute perforated appendices. Baillieres Clin Gastroenterol 7:851, 1993
88. Lujan Mompean JA, Robles Campos R, Parrilla Paricio P, et al: Laparoscopic versus open appendectomy: a prospective assessment. Br J Surg 81:133, 1994
89. Reiertsen O, Trondsen E, Bakka A, et al: Prospective nonrandomized study of conventional versus laparoscopic appendectomy. World J Surg 18:411, 1994
90. Kum CK, Ngoi 55, Goh PM, et al: Randomized controlled trial comparing laparoscopic and open appendectomy. Br J Surg 80:1599,1993

91. Moertel CG, Weiland LH, Nagomey DM, et al: Carcinoid tumor of the appendix: treatment and prognosis. N Engl J Med 317:1699,1987

Figuras

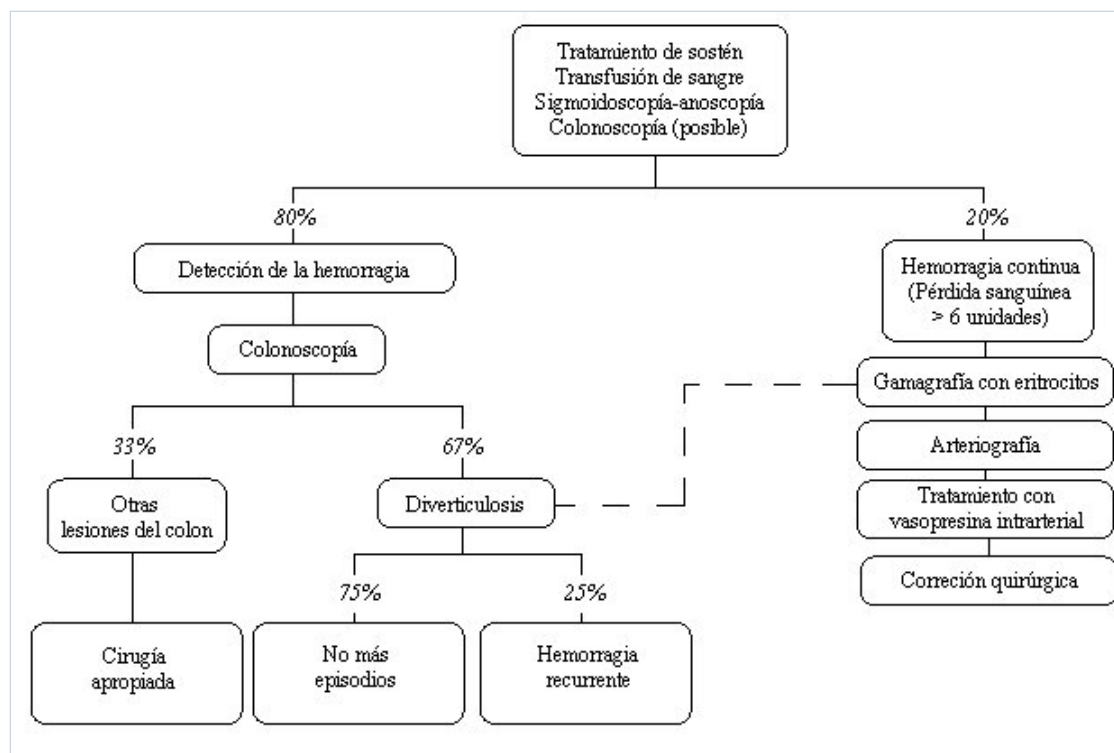


Figura 1 Estudio del paciente con hemorragia gastrointestinal El primer paso en el abordaje de un paciente con hemorragia gastrointestinal que se sospeche tenga un origen diverticular, es la institución de tratamiento médico de apoyo y transfusión sanguínea. Se realiza una sigmoidoscopia-anoscopia para determinar si el sitio de sangrado se encuentra por debajo de los últimos 25 cm del recto sigmoides. Si se logra controlar la hemorragia, se realiza una colonoscopia para obtener el diagnóstico definitivo del padecimiento subyacente. En el 20 por ciento de los pacientes en los que persiste la hemorragia, se realiza una gamagrafia con eritrocitos marcados y una arteriografía visceral que permitan localizar el sitio del sangrado. Si la vasopresina intrarterial controla la hemorragia, puede realizarse la cirugía correctiva.

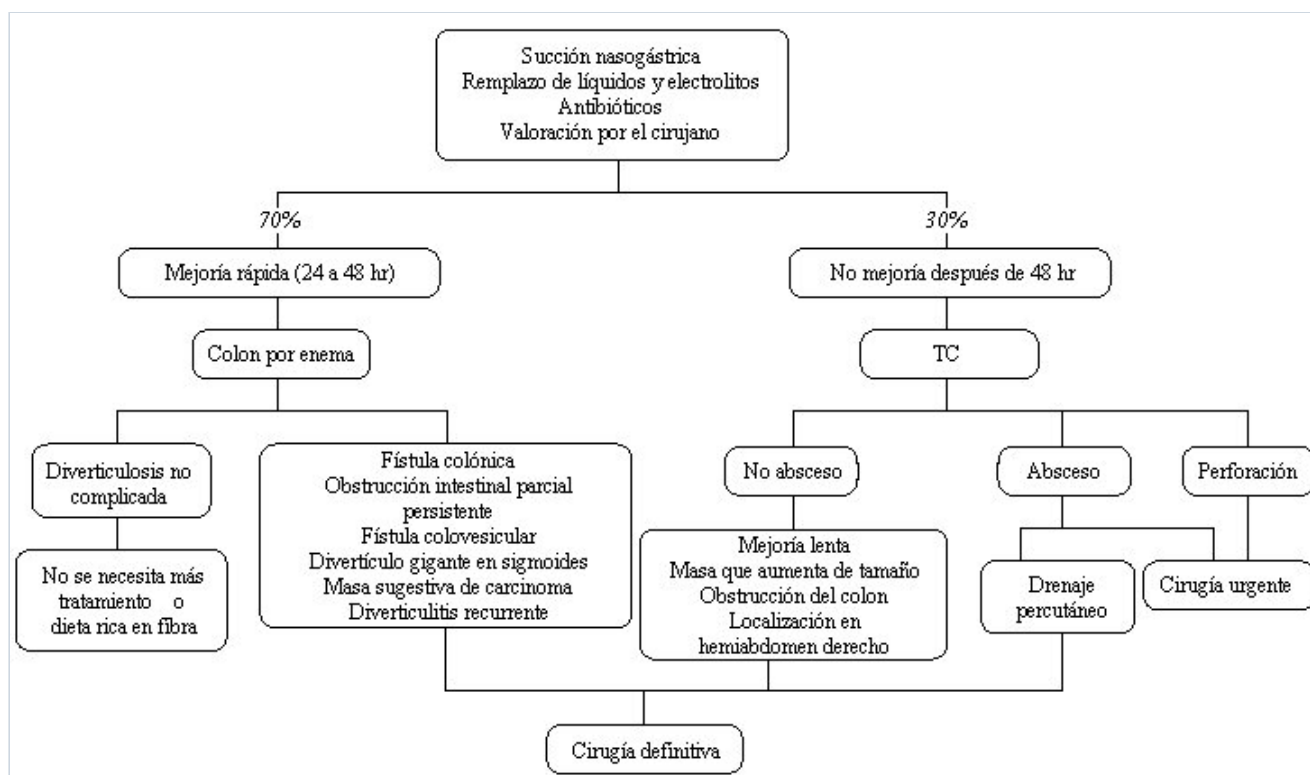


Figura 3 Manejo de la diverticulitis aguda El manejo inicial de todos los pacientes con signos y síntomas de diverticulitis aguda consiste en dar tratamiento médico de sostén y valoración por el cirujano. Si hay mejoría rápida, se realiza un colon por enema para determinar si existen complicaciones de la diverticulosis o algún otro padecimiento que requiera tratamiento quirúrgico. La falta de respuesta después de 48 horas amerita la realización de una TC abdominal para buscar un absceso o perforación.

XIII APOYO NUTRICIONAL ENTERAL Y PARENTERAL

DR. JOHN L. ROMBEAU

DR. ROLANDO H. ROLANDELLI

DR. DOUGLAS W. WILMORE

DR. JOHN M. DALY

Requerimientos nutricionales

Los requerimientos de energía de un individuo se relacionan principalmente con el tamaño corporal, la edad, el género y el consumo de energía en actividad (trabajo muscular). En los pacientes hospitalizados, que generalmente están inactivos, la actividad metabólica basal (AMB) es responsable de la mayor cantidad de energía consumida. La AMB puede calcularse de acuerdo con la ecuación de Harris-Benedict [*ver tabla 1*].

Tabla 1 Cálculo de los requerimientos energéticos y de proteínas

FORMULAS PARA LAS DETERMINACIONES

Requerimiento energético diario para mantenimiento ponderal: $AMB\ normal^a \times Factor\ de\ estrés^b \times 1.25^c$

Requerimiento energético diario para ganancia ponderal: $energía\ de\ mantenimiento + 1000\ kcal^d$

Requerimiento proteico diario para pacientes en cuidados intensivos (g/día) = $(requerimiento\ diario\ de\ energía / 150) \times 6.25$

Requerimiento proteico diario para pacientes con desnutrición mínima o con simple ayuno en reposo (g/día) = $(requerimiento\ diario\ de\ energía / 300) \times 6.25$

TERMINOLOGIA DE LAS FORMULAS ANTERIORES

a La AMB normal (habitualmente de 1,500 a 1,800 kcal/día) puede ser determinada utilizando fórmulas o nomogramas estándar, como la ecuación de Harris-Benedict:

AMB (kcal/día) en hombres = $66.5 + (13.8 \times peso\ corporal\ en\ kg) + (5.0 \times estatura\ en\ cm) - (6.8 \times edad\ en\ años)$

AMB (kcal/día) en mujer = $655.1 + (9.6 \times peso\ corporal\ en\ kg) + (1.8 \times estatura\ en\ cm) - (4.7 \times edad\ en\ años)$

En pacientes obesos (cuyo peso corporal es 20% más alto que su peso corporal ideal), el peso corporal para esta ecuación debe ajustarse según:

Peso corporal = $peso\ ideal + [(peso\ actual - peso\ ideal) \times 0.25]$

b) El término factor de estrés se refiere a la cifras utilizada para corregir la AMB de acuerdo a la entidad patológica.

Entidad	Factor de estrés
Inanición leve	0.85-1.00
Recuperación posoperatoria (sin complicaciones)	1.00-1.05
Cáncer*	1.10-1.45
Peritonitis*	1.05-1.25
Infección severa o politraumatismo*	1.30-1.55

* proporcional a la extensión o severidad de la enfermedad

c) Los requerimientos calóricos basales de un paciente sometido a estrés se ajustan añadiéndoles un 20 a 25 %, que representa la actividad desarrollada en el hospital y el estrés asociado con el tratamiento. Este ajuste no es necesario en enfermos que se encuentran conectados a un ventilador paralizados o profundamente sedados.

d) Si el objetivo es lograr un estado anabólico y ganancia ponderal, pueden añadirse 1,000 kcal/día a los requerimientos de mantenimiento para obtener una ganancia aproximada de 1 kg por semana. En la mayoría de los sujetos graves el objetivo debe ser el mantenimiento, y no la ganancia ponderal.

La AMB está influenciada por la enfermedad subyacente. Los pacientes suelen pertenecer a una de tres categorías metabólicas: personas saludables con tasas metabólicas normales, individuos depletados hipometabólicos e individuos bajo estrés con hipermetabolismo. Los pacientes con una AMB normal suelen ser los que se someten a

evaluaciones diagnósticas o procedimientos electivos que no se asocian con estrés (i.e., infección, fiebre o complicaciones terapéuticas).

Los cálculos que se basan en los requerimientos metabólicos basales normales y se ajustan solo por la enfermedad del paciente deben reflejar las necesidades energéticas de los pacientes que requieren ventilación mecánica o reposo en cama. Sin embargo, se requieren mayores ajustes para los pacientes ambulatorios y físicamente activos: éstos deben recibir calorías adicionales. Para satisfacer los requerimientos de energía de los pacientes físicamente activos, que no están en estado basal, los requerimientos deben aumentarse un 15 a 20 por ciento adicional. La respuesta metabólica al estrés y a la enfermedad grave es compleja y está mediada por interacciones entre el sistema neuroendócrino y las citocinas circulantes. Esta interacción produce un medio metabólico en el que el organismo no puede utilizar cantidades supranormales de sustratos nutricionales (i.e., hiperalimentación). De hecho, la administración excesiva de nutrientes con el objeto de corregir en forma aguda las deficiencias con frecuencia es dañina, causando un acúmulo anormal de glucógeno hepático, aumentando el consumo total de energía y causando aumento en la producción de urea y elevación del nitrógeno de urea en sangre (BUN).

El aumento de peso no debe ser una prioridad en los pacientes en unidades de cuidados intensivos. Las complicaciones de la administración de nutrientes se minimizan y el metabolismo de los mismos suele optimizarse si el paciente de la UCI recibe solo la energía necesaria para mantener su peso durante la evolución clínica compleja. (Esta cantidad de energía rara vez excede 35 calorías totales(kg de peso corporal/día en la mayoría de los pacientes quirúrgicos que ingresan a la UCI para atención no relacionada con politraumatismo). Al resolverse los padecimientos, el ambiente hormonal se modifica para favorecer el anabolismo. Además, los aumentos en la actividad espontánea y el ejercicio planeado estimulan la recuperación de la masa corporal magra.

PROTEÍNA

Después de determinar los requerimientos de energía es necesario calcular las necesidades de proteína. La mayoría de los individuos necesitan 0.8 g/kg/día de proteína (alrededor de 60 a 70 g/día). Los pacientes muy graves pueden necesitar 1.5 a 2.0 g/kg/día. La mayoría de las mezclas estándar de alimentación enteral y parenteral proporcionan esta mayor cantidad de proteína si se administra el suficiente volumen de la fórmula para satisfacer los mayores requerimientos calóricos de estos pacientes. La relación nitrógeno a caloría para la mayoría de las fórmulas de alimentación preparadas para pacientes quirúrgicos es de 1:150 (i.e., 1 g de nitrógeno por cada 150 kcal).

Las contraindicaciones para esta mayor cantidad de proteínas (una cantidad diaria de 100 a 150 g, que equivale a la cantidad de proteína en un bistec magro de 16 onzas) son la insuficiencia renal antes de diálisis (BUN > 40 mg/dl) y la encefalopatía hepática. Los pacientes con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica suelen requerir mayor cantidad de proteína en la dieta. El apoyo nutricional reduce las pérdidas netas de nitrógeno en estos pacientes, pero no suele lograrse un balance positivo ni incluso neutro por la alteración en el metabolismo y la poca ingesta de proteína en la dieta.

VITAMINAS Y MINERALES

Los requerimientos de vitaminas, minerales y oligoelementos suelen satisfacerse al proporcionar volúmenes adecuados de fórmulas balanceadas de nutrientes [ver tablas 2 y 3]. Los requerimientos de la mayoría de los minerales (sodio, potasio, cloro, fósforo, magnesio y zinc) se satisfacen vigilando la concentración sérica de estos elementos y ajustando la ingesta para mantener los niveles dentro del rango normal. Algunos minerales y electrolitos se restringen en los pacientes con falla renal. Aunque las concentraciones séricas pueden no reflejar en forma directa

las deficiencias corporales totales, si se conservan las concentraciones adecuadas en sangre se dispondrá de cantidades suficientes de estos nutrientes para mantener las funciones celulares normales. La mayoría de las fórmulas enterales premezcladas proporcionan cantidades adecuadas de estas sustancias si se satisfacen las necesidades calóricas. Pueden agregarse vitaminas y oligoelementos a las soluciones parenterales.

Tabla 2 Requerimientos de vitaminas

Vitamina	Unidades	Ración dietética recomendada (RDR) para la ingesta oral diaria ⁵⁹	Requerimiento diario en caso de lesiones moderadas	Requerimiento diario en caso de lesiones severas	Cantidad proporcionada por una tableta de vitaminas	Cantidad diaria proporcionada por las preparaciones intravenosas estándares ⁶⁰
Vitamina A (retinol)	UI	1,760(mujeres)- 3,300(hombres)	5,000	5,000	10,000	3,300 (retinal)
Vitamina D (ergocalciferol)	UI	200	400	400	400	200
Vitamina E (tocoferol)	mg TE	8-10	se desconoce	se desconoce	15	10 UI*
Vitamina K (filloquinona)	mg	20-40 ⁺	20	20	0	0 ⁺⁺
Vitamina C (ácido ascórbico)	mg	60	75	300	100	100
Tiamina (vitamina B1)	mg	1.0-1.5	2	10	10	3.0
Riboflavina (vitamina B2)	mg	1.2-1.7	2	10	10	3.6
Niacina	mg	13-19	20	100	100	40
Piridoxina (vitamina B6)	mg	2.0-2.2	2	40	5	4.0
Acido pantoténico	mg	4-7 (adultos) ⁺	18	40	20	15
Acido fólico	mg	0.4	1.5	2.5	0	0.4
Vitamina B12	mg	3.0	2	4	5	5
Biotina	mg	100-200	se desconoce	se desconoce	0	60

* Equivalente a la RDR

⁺ Se calcula que es una dosis segura y adecuada.

⁺⁺ Debe completarse en la soluciones venosas periféricas.

Tabla 3 Requerimientos de oligoelementos

Mineral	Requerimiento dietético recomendado (RDR) para la ingesta oral diaria (mg)	Ingesta diaria intravenosa recomendada⁶¹ (mg)	Cantidad diaria proporcionada por las mezclas comerciales (mg)
Zinc	15	2.5-5.0*	5.0
Cobre	2-3 ⁺	0.5-1.5	1.0
Manganeso	2.5-5.0 ⁺	0.15-0.8	0.5
Cromo	0.05-0.2 ⁺	0.01-0.015	0.1
Hierro	10 (hombres) - 18 (mujeres)	3	-

* El paciente quemado requiere 2 mg adicionales.

⁺ Se calcula que es una dosis segura y adecuada.

Nutrición enteral

La nutrición enteral es la administración de dietas en fórmula líquida por la boca o una sonda hacia el tubo digestivo. El tubo digestivo es el sitio preferido de alimentación para el paciente grave. Sin embargo, no puede usarse con seguridad en pacientes con inestabilidad hemodinámica o que tienen distensión abdominal, obstrucción intestinal o sangrado GI masivo. Para los pacientes capaces de recibir nutrición enteral se selecciona una dieta balanceada o una dieta modificada con base en el diagnóstico y los requerimientos nutricionales. Se administra una dieta isotónica (de alrededor de 300 mOsm/kg) en forma continua durante un periodo de prueba de 24 horas. Si el paciente tolera este esquema pero tiene alto riesgo de aspiración la alimentación se administra en el yeyuno en lugar de en el estómago. Es útil emplear un protocolo estándar para disminuir las complicaciones.

USO SEGURO DEL TUBO DIGESTIVO PARA LA ALIMENTACION

La nutrición enteral solo debe prescribirse si puede asegurarse su seguridad y una frecuencia baja de complicaciones. Para determinar si un paciente grave puede alimentarse con seguridad por vía enteral se realiza una evaluación clínica de la función intestinal. Un buen determinante de la tolerancia de la nutrición enteral es tener un gasto GI menor de 600 ml/24 h. Para fines de estos lineamientos, el gasto GI se define como el volumen de líquido que se obtiene de una sonda nasogástrica, una ostomía o una sonda rectal. Son ejemplos de padecimientos en pacientes graves que producen gastos GI excesivamente altos (> 600 ml/24 h), y por lo tanto impiden el uso de la nutrición enteral, la gastroparesia, la obstrucción intestinal, el íleo paralítico, las fístulas enterales de gasto alto, la colitis inducida por antibióticos, la diarrea idiopática severa y la fase inicial del síndrome de intestino corto. Algunos pacientes seleccionados con pérdidas enterales mayores de 600 ml/24 h pueden recibir nutrición enteral, aunque se requiere vigilancia estrecha por un equipo experimentado.

Otra causa importante de aumento en el gasto GI es el sangrado masivo. Los trastornos que causan sangrado de esta magnitud incluyen úlcera péptica, várices esofágicas, diverticulosis y angiodisplasia del colon. El sangrado leve, como el que se produce por gastritis de estrés, puede incluso resolverse al administrar nutrición enteral al estómago porque la dieta líquida amortigua el ácido gástrico.

La nutrición enteral no exacerba el sangrado intestinal bajo.

Aunque se usa con frecuencia al lado de la cama como indicador de la función intestinal, los ruidos intestinales y el paso de gases no son específicos ni se relacionan con la eventual tolerancia de la nutrición enteral.

En ausencia de gasto GI excesivamente alto, distensión abdominal o sangrado masivo, está justificado intentar la nutrición enteral para determinar si puede usarse esta vía con seguridad para la alimentación. La *American Society for Parenteral and Enteral Nutrition* ha publicado las indicaciones y contraindicaciones de la nutrición enteral, así como una revisión crítica de las evidencias actuales respecto al valor del apoyo nutricional perioperatorio [ver Nutrición perioperatoria].^{1,2}

SELECCION DE LA DIETA E INICIO DE SU ADMINISTRACION

Antes de iniciar la nutrición enteral debe seleccionarse la dieta apropiada con base en los requerimientos nutricionales del paciente. La mayoría de las fórmulas líquidas de dieta consisten en una fórmula balanceada o modificada.

Las dietas balanceadas contienen carbohidratos, proteínas y grasas en formas complejas (poliméricas) en proporciones semejantes a las de la dieta occidental. Sin embargo, con frecuencia el contenido de grasa se reduce a 10 a 15 por ciento de las calorías totales y se aumenta el contenido de carbohidratos. Los carbohidratos se proporcionan como oligosacáridos, polisacáridos o maltodextrinas, y las grasas consisten en triglicéridos de cadena media o larga. La fuente de nitrógeno es una proteína natural que puede estar intacta o hidrolizada en forma parcial. En general, las dietas balanceadas son isotónicas, libres de lactosa y están disponibles para usarse en forma líquida. Pueden emplearse dietas con saborizante para administración oral, así como para alimentación por sonda.

La selección de una dieta balanceada se basa en los requerimientos de nutrientes y líquido. La densidad calórica de las dietas balanceadas puede ser de 1.0, 1.5 y 2.0 kcal/ml. La mayoría de las dietas comerciales proporcionan 1.0 kcal/ml. El contenido calórico no proteico de estas dietas deriva de carbohidratos o lípidos. Las dietas balanceadas con carbohidratos como principal fuente calórica tienen mayor osmolaridad que las dietas isocalóricas que contienen lípidos. Estas dietas basadas en carbohidratos son bien toleradas cuando se administran en forma directa al estómago y pueden ser útiles en pacientes con esteatorrea. Las dietas balanceadas que se basan en grasas pueden ser más adecuadas para pacientes que tienen diarrea por la hiperosmolaridad de la dieta, en especial cuando el alimento se infunde directamente al intestino delgado. Sin embargo, la malabsorción de grasas es frecuente en los pacientes graves cuando el contenido de la grasa de la dieta excede el 30 por ciento de las calorías totales. En las fórmulas modificadas las proporciones y tipos de nutrientes difieren de las de la dieta occidental regular. Los fabricantes de dietas enterales han introducido estas modificaciones para satisfacer los requerimientos de nutrición de los pacientes con insuficiencia renal o síndrome de intestino corto.

Las dietas modificadas también se conocen como dietas elementales o químicamente definidas. Estas dietas contienen aminoácidos cristalinos o péptidos cortos en composiciones que difieren de la composición de referencia de las proteínas de alto valor biológico, como la albúmina del huevo. La relación grasa a carbohidrato de estas dietas modificadas varía dependiendo del propósito de la modificación. La fuente de carbohidratos es dextrosa u oligosacáridos, las grasas suelen presentarse en forma de triglicéridos de cadena media, ácidos grasos esenciales o ambos. Debido a que no tienen buen sabor, las dietas modificadas rara vez se usan como suplementos orales. Se caracteriza además por las condiciones para las que fueron elaboradas: estrés, inmunomodulación y disfunción hepática, renal, respiratoria o disfunción GI [ver *tabla 4*].

Tabla 4 Composición de las dietas modificadas

Fórmula	Proteínas (g/L)	Carbohidratos (g/L)	Grasa (g/L)	Relación de nitrógeno (g) a calorías no proteicas (kcal)	Densidad calórica (kcal/ml)	Producto* (fabricante)
Elemental	50	127	34	1:100	1.0	Sudue (Mead Johnson Nutritionals)
	40	127	39	1:131	1.0	Peptamen (NestléClinical Nutrition)
Estrés	56	130	28	1:71	1.0	Impact (Novartis)
	66	177	37	1:97	1.3	Perative (Ross Laboratories)
Hepática	44	168	36	1:148	1.2	Hepatic Aid II (B. Braun Medical Inc.)
Renal	19	365	46	1:800	2.0	Amin-Aid (R&D Laboratories)

* Lista parcial.

Las fórmulas hepáticas están indicadas para los pacientes con falla hepática que tienen hipercatabolismo y encefalopatía. Cuando estos pacientes reciben fuentes de proteína estándar los síntomas neurológicos pueden agravarse. Las fórmulas hepáticas contienen cantidades aumentadas de aminoácidos de cadena ramificada (AACR) y menor cantidad de aminoácidos aromáticos (i.e., fenilalanina, tirosina y triptofano), además del aminoácido que contiene azufre, metionina. Estas fórmulas se diseñaron inicialmente para reducir la disponibilidad de aminoácidos aromáticos en la nutrición parenteral, ya que éstos son precursores de los neurotransmisores que se sintetizan en exceso durante el desarrollo de la encefalopatía hepática.

Las fórmulas renales contienen todos los aminoácidos esenciales, incluyendo histidina, pero no tienen aminoácidos no esenciales. Estas fórmulas promueven la reutilización del nitrógeno de urea asociado con transaminación hepática, que es un paso en la síntesis de los aminoácidos no esenciales. Las dietas renales están indicadas para pacientes con insuficiencia renal que no requieren diálisis y que no reciben antibióticos de amplio espectro, que reducen el reciclamiento de la urea por las bacterias del colon.

La composición de las dietas enterales puede alterarse también para disminuir la producción de bióxido de carbono en pacientes dependientes de ventiladores. Esta reducción se logra aumentando la relación grasa a carbohidratos en la fórmula. La medida ha demostrado ser eficaz cuando se administran nutrientes por vía intravenosa; sin embargo, se requieren estudios controlados en pacientes que reciben alimentación enteral.

Las dietas para pacientes con disfunción GI tienen modificaciones en la composición de nitrógeno y grasa. El transporte de nitrógeno en la dieta a través de la mucosa intestinal aumenta cuando el nitrógeno se proporciona en forma de péptidos cortos en lugar de aminoácidos libres. También está bien demostrado que la mucosa del intestino delgado utiliza la glutamina como combustible de elección. En consecuencia, algunas dietas modificadas contienen nitrógeno en la forma de péptidos cortos, mientras que otras tienen una cantidad extra de glutamina. Los triglicéridos de cadena media (TCM) se absorben y metabolizan con más facilidad que los triglicéridos de cadena larga (TCL). Las dietas modificadas para mejorar la absorción contienen mayor proporción de aceite de TCM. Estas dietas pueden ser eficaces cuando se usan durante la fase de transición después de un periodo de reposo intestinal prolongado o cuando el intestino está inflamado. Se requieren estudios controlados para verificar su eficacia clínica. Las fórmulas de estrés están indicadas para pacientes hipercatabólicos cuyo balance nitrogenado continúa siendo negativo a pesar de la

mayor ingesta de una dieta balanceada. Las fórmulas de estrés suelen enriquecerse con AACR (v.gr., leucina, valina e isoleucina) en un intento por mejorar el balance nitrogenado al proporcionar precursores para la síntesis de proteína muscular. Existen pocas evidencias que apoyen el uso de dietas que proporcionen AACR en concentraciones mayores del 20 al 25 por ciento del contenido total de aminoácidos para pacientes bajo estrés.

Las fuentes de grasa para las dietas enterales son principalmente ácidos grasos omega-6 de la familia del ácido araquidónico. Las investigaciones actuales sugieren que los ácidos grasos omega-3, de la familia del ácido eicosapentaenoico, provocan la síntesis de eicosanoides (prostaglandinas, leucotrienos y tromboxanos) que aumentan la respuesta inmunológica. La respuesta inmunológica puede también mejorar con suplementos de arginina y glutamina. Las dietas elaboradas para inmunomodulación están enriquecidas con estos nutrientes. Se ha reportado que la administración de estas dietas, que también contienen ARN, reduce las complicaciones posoperatorias y la estancia hospitalaria después de cirugías por neoplasias GI y traumatismos [ver adelante, Nutrición perioperatoria y Farmacología de la nutrición].³

EVALUACION DE LA TOLERANCIA A LA ALIMENTACION

La fórmula seleccionada se inicia en isotonicidad y se administra en forma continua a 30 ml/h durante 24 horas. Durante esta prueba inicial se administra la fórmula a través de la sonda nasogástrica de caucho (Levin) o una sonda de Salem. Si no se cuenta con una sonda ya colocada, puede insertarse una sonda suave de silicón o poliuretano [ver adelante, Acceso para la alimentación].

Se evalúa la tolerancia a la alimentación durante las primeras 24 horas. El vómito, los cólicos abdominales, un residuo gástrico mayor del 50 por ciento del volumen administrado durante las 4 horas previas, el aumento en la distensión abdominal (un dato importante a evaluar en pacientes comatosos e individuos bajo ventilación mecánica) y el empeoramiento de la diarrea indican mala tolerancia. Si existe cualquiera de los problemas mencionados se recomienda la nutrición parenteral. Si no hay evidencia de intolerancia a la alimentación se evalúa el riesgo del paciente de broncoaspiración.

EVALUACION DEL RIESGO DE BRONCOASPIRACION

La aspiración es una complicación importante en los pacientes que reciben nutrición enteral. La propensión a aspirar la alimentación enteral suele relacionarse con la enfermedad subyacente del paciente y el estado neurológico, así como el sitio de acceso GI y el método de administración.

Factores importantes para evaluar el riesgo de aspiración incluyen depresión del estado de conciencia, aumento del reflujo gastroesofágico e historia de episodios demostrados de aspiración. El deterioro de la conciencia en el paciente grave puede deberse a lesiones orgánicas del sistema nervioso central, encefalopatías metabólicas o medicamentos. El traumatismo craneal, la hipoxemia, la encefalopatía hepática y séptica, y el uso de bloqueadores de los receptores H₂ son causas comunes de depresión de la conciencia en pacientes graves. Puede existir aumento en el reflujo gastroesofágico en pacientes con menor presión del esfínter esofágico inferior y aumento de la presión intragástrica. Muchos medicamentos empleados en la UCI, como teofilina, anticolinérgicos, agentes bloqueadores de los canales del calcio, agonistas beta adrenérgicos y antagonistas alfa adrenérgicos, causan reducción en la presión del esfínter esofágico inferior. Por último, la historia de aspiración aumenta el riesgo del paciente de episodios recurrentes.

En la mayoría de los pacientes bajo alimentación enteral se requiere por seguridad que la cabeza se eleve en el momento de la alimentación y por algún tiempo después para evitar la regurgitación. Si no es posible elevar la cabeza del paciente debe considerarse un sitio alternativo para la administración de la nutrición. En especial la intubación nasogástrica requiere de elevación de la cabeza porque la sonda provoca la incompetencia de los esfínteres esofágicos superior e inferior y facilita el reflujo. Incluso de la presencia de una traqueostomía o una sonda endotraqueal no asegura que no se aspire el contenido gástrico regurgitado. El líquido que llene la faringe puede pasar a través de la sonda endotraqueal con el manguito inflado hacia los pulmones. La aspiración

de fórmulas líquidas puede verificarse si se incluye una pizca de colorante para alimentos o azul de metileno en la mezcla de alimentación y después se observan las secreciones faríngeas y traqueales.

ACCESO PARA LA ALIMENTACION

Los métodos de acceso para la alimentación intragástrica incluyen sondas nasogástricas y gastrostomías colocadas a través de una laparotomía o por vía percutánea con ayuda de un endoscopio, fluoroscopio o laparoscopio.

Las sondas nasogástricas proporcionan el método de acceso más común para la alimentación gástrica. Se prefieren las sondas elaboradas con poliuretano o silicón porque son suaves, no reactivas y bien toleradas por la mayoría de los pacientes. También son menos agresivas para la nasofaringe que las sondas hechas de caucho o cloruro de polivinilo. La consistencia suave de estas sondas suele hacer que su inserción en pacientes graves sea difícil e impide checar el residuo gástrico. Las dificultades del paso de la sonda hacia el estómago aumentan cuando se colocan sondas delgadas y flexibles en pacientes obnubilados. Son útiles los estiletes, el uso juicioso de gravedad y posición y la designación de personal de enfermería con preparación y experiencia para ayudar en esta tarea.

En los pacientes con mayor riesgo de aspiración puede ser necesario pasar la sonda a través del píloro hacia el yeyuno. Los autores instalan la sonda en el estómago, colocan al paciente sobre su lado derecho por varias horas una o dos veces en las siguientes 24 horas y después obtienen una radiografía abdominal. Si la sonda no ha pasado se administran 10 mg de metoclopramida IV mientras el paciente aún está en el servicio de radiología y se repite la placa. Si la localización de la sonda de alimentación no es clara puede administrarse una pequeña cantidad de material de contraste para verificar su posición.

Si la sonda aún no ha pasado a través del píloro se emplea el fluoroscopio. Por último, si todo ha fallado y no existe ruta alternativa apropiada para la nutrición, el endoscopista puede tomar la punta de la sonda en el estómago con una pinza de biopsia del endoscopio flexible (ayudado por una sutura a través del extremo de la sonda) y guiar su paso a través del píloro.

Cuando se coloca una sonda nasointestinal de cualquier tipo para administrar nutrición es obligatorio verificar su posición antes de iniciar la alimentación. La forma más simple para evaluar la adecuada colocación de la sonda en el tubo digestivo consiste en la aspiración de contenido gástrico, cuyo origen puede confirmarse midiendo el pH del aspirado. Debido a que las sondas suaves y de diámetro pequeño tienden a colapsarse si existe presión negativa intensa, debe usarse una jeringa pequeña para la aspiración. Si no logra aspirarse contenido gástrico por la sonda debe obtenerse una radiografía antes de iniciar la alimentación enteral. Debido a que las sondas de alimentación suelen ser radiopacas, en general basta con una placa simple de abdomen. Si está en duda la localización exacta de la sonda puede inyectarse una pequeña cantidad de medio de contraste a través de la misma. La colocación de la punta de la sonda en el duodeno se confirma por radiografía abdominal antes de iniciar la alimentación. La sonda debe insertarse una longitud suficiente para permitir que migre hasta el yeyuno proximal.

La simple insuflación de aire por la sonda no es suficiente para verificar su posición. La auscultación sobre el estómago puede detectar sonidos transmitidos a través de una sonda que haya pasado en forma inadvertida al árbol bronquial. Muchas de estas sondas son suficientemente pequeñas como para pasar a través de la glotis y la tráquea sin interferir en forma importante con la fonación o la respiración. La administración de la fórmula enteral en el árbol bronquial a través de una sonda mal colocada puede causar una neumonitis severa y la muerte.

El desarrollo de técnicas percutáneas para la elaboración de gastrostomías ha constituido una contribución importante para la nutrición enteral. La gastrostomía endoscópica percutánea (GEP) es el estándar de oro para alimentación gástrica en los Estados Unidos. Comparado con la gastrostomía quirúrgica, la GEP es menos costosa y se asocia con menos complicaciones. Las gastrostomías quirúrgicas se crean más para uso prolongado (i.e., más de 4 semanas de alimentación) cuando no puede insertarse

una sonda nasointestinal u ocurre intolerancia importante a la misma.

Se ha usado la descompresión del estómago y alimentación en el intestino delgado en forma concomitante para disminuir el riesgo de aspiración en pacientes graves. Esta combinación de procedimientos requiere de la inserción de una sonda nasoyeyunal de varias luces, la colocación quirúrgica de sondas gastroyeyunales combinadas, la modificación de la GEP o la inserción de una sonda nasogástrica aunada a una yeyunostomía quirúrgica. Este tipo de acceso al tubo digestivo proporciona también una vía para administrar medicamentos machacados y la opción de proporcionar nutrición enteral nocturna cíclica con descompresión gástrica (i.e., el paciente recibe nutrientes por la boca durante el día).

ESQUEMAS DE ALIMENTACION

Si el paciente tolera la prueba inicial de nutrición enteral se elige el sitio de administración para la alimentación futura de acuerdo con el riesgo de aspiración y se incrementa en forma gradual el esquema de alimentación. Si el riesgo de aspiración es mínimo se prefiere la alimentación intragástrica. Este tipo de nutrición es mejor tolerado desde el punto de vista fisiológico, más fácil de administrar y menos restrictivo para el paciente que la alimentación continua en el intestino delgado. Los pacientes alimentados en el estómago reciben una fórmula isotónica a velocidad continua de 30 ml/h. La administración se aumenta cada día 30 ml/h [ver tabla 5]. Si el riesgo de aspiración es mayor la alimentación se administra por sondas nasoduodenales o nasoyeyunales. Los pacientes alimentados al duodeno o yeyuno reciben fórmulas de 300 mOsm/kg administradas a una velocidad inicial de 30 ml/h con ayuda de una bomba peristáltica. La velocidad se aumenta diario 30 ml/h [ver tabla 5].

Tabla 5 Esquemas de inicio y progreso sugeridos para alimentación intragástrica e intrayeyunal				
Esquema de alimentación	Días			
	1	2	3	4
Intragástrico				
mOsm/kg	300	300	300	480
ml/hr	30	60	90	90
Intrayeyunal				
mOsm/kg	300	300	300	300
ml/hr	50	60	90	90

VIGILANCIA DE LOS PACIENTES Y PREVENCIÓN DE COMPLICACIONES

Los pacientes que reciben nutrición enteral requieren de vigilancia cuidadosa semejante a la realizada en pacientes con nutrición parenteral. Debe ponerse especial atención al estado metabólico y equilibrio de líquidos y electrolitos. Se establecerá y seguirá un protocolo para asegurarse que se satisfacen las metas nutricionales y se minimizan las complicaciones.

Cuatro tipos de complicaciones se relacionan con la nutrición enteral: gastrointestinales, mecánicas, metabólicas e infecciosas. Los dos tipos más comunes son las complicaciones gastrointestinales y mecánicas.

Complicaciones gastrointestinales

La complicación GI más frecuente es la diarrea, que puede ocurrir en hasta el 75 por ciento de los pacientes graves que reciben nutrición enteral. La diarrea se define mejor como un peso de heces mayor de 300 g/24 h o un volumen mayor de 300 ml/24 h. Sin embargo, estas mediciones son imprácticas y difíciles de obtener. Una definición más práctica de diarrea es más de tres evacuaciones disminuidas de consistencia durante un periodo de 24 horas. Existen muchas causas de diarrea en los pacientes graves que reciben nutrición enteral. El objetivo terapéutico será ajustar el esquema de nutrición enteral en lugar de disminuirlo por completo. Solo debe alterarse una variable del esquema de alimentación a la vez (i.e., osmolaridad, volumen, velocidad o tipo de dieta). Según la experiencia de los autores, los pacientes graves toleran el esquema de alimentación continua mejor que la alimentación intermitente. Si el paciente aún tiene diarrea cuando recibe la alimentación a una velocidad de 30 ml/h y a una concentración de 150 a 300 mOsm/kg, está indicado el tratamiento antidiarreico.

En muchos casos el tratamiento antidiarreico se administra sin un diagnóstico definitivo; por lo tanto, es indispensable seleccionar medicamentos tanto con un rango terapéutico amplio como con baja incidencia de efectos adversos. Por este motivo los autores prefieren la caolín-pectina en lugar de los opiáceos. Se administran 30 ml de solución de caolín-pectina cada 3 horas a través de la sonda de alimentación, seguido de 25 ml de solución salina normal para irrigación. Si este esquema no es útil después de 48 horas y los opiáceos no están contraindicados se agrega un paregórico en dosis de 1 ml/100 ml de fórmula. Los opiáceos actúan retrasando la motilidad intestinal, lo que puede favorecer el crecimiento bacteriano. Además, son depresores respiratorios y están contraindicados en pacientes con diarrea infecciosa.

Varios métodos diagnósticos pueden ayudar a identificar la causa de la diarrea asociada con la nutrición enteral. Estos incluyen la búsqueda en heces de enterotoxina para *Clostridium difficile*, el análisis de heces en busca de malabsorción de grasas, la prueba de D-xilosa para malabsorción de carbohidratos y la prueba de H₂ en el aliento para crecimiento bacteriano. La prueba de D-xilosa y el análisis de H₂ en el aliento son los más usados en pacientes no graves con diarrea asociada a alimentación enteral.

Para prevenir ulceraciones pépticas y sangrado en los pacientes graves debe controlarse la acidez gástrica con bloqueadores de los receptores H₂. Aunque estos medicamentos ayudan a controlar la hiperacidez, que es una causa de diarrea, también provocan proliferación bacteriana en el intestino. Por lo tanto, debe evitarse el uso de bloqueadores de los receptores H₂ en pacientes que reciben alimentación al estómago porque la presencia de la fórmula líquida en el mismo proporciona en sí una manera fisiológica de amortiguar el ácido. En caso necesario deben usarse antiácidos, en lugar de bloqueadores H₂, para elevar el pH gástrico entre 4.5 y 6.5. También se utiliza el aminoácido glutamina para prevenir o tratar las úlceras del tubo digestivo alto.

Complicaciones mecánicas

Las complicaciones mecánicas más comunes que se relacionan con la nutrición enteral son que la sonda se salga de sitio, que se tape y que exista fuga del contenido intestinal hacia la piel. Las sondas se safan principalmente en pacientes inquietos e hipóxicos. Su movimiento inadvertido puede prevenirse fijándola en forma adecuada o, en pacientes agitados, suturando la sonda o empleando un fijador de Velcro a la pared abdominal.

La sonda se tapa por no emplear irrigaciones de solución salina después de la alimentación intermitente o por administrar medicamentos machacados a través de una sonda de calibre delgado. Esta complicación se reduce con irrigaciones de rutina de 20 a 25 ml de solución salina normal o de agua después de administrar el alimento. Los medicamentos líquidos también ayudan a prevenir esta complicación, aunque los medicamentos con frecuencia son hiperosmolares y pueden producir molestia y diarrea cuando se administran con rapidez hacia el yeyuno. La inyección de un volumen pequeño de una bebida carbonatada con frecuencia destapa la sonda. En ocasiones puede requerirse una guía metálica y la ayuda de un radiólogo intervencionista.

Otra complicación mecánica es la fuga de contenido enteral hacia la piel alrededor del sitio de salida de una sonda de enterostomía. La fuga suele ser molesta para el paciente y puede producir irritación de la piel. Una causa de fuga es que la incisión en la piel sea demasiado grande en el sitio de salida de la sonda de enterostomía. La fuga alrededor de la sonda se evita creando un sitio de salida que sea prácticamente idéntico al diámetro de la sonda. Si la fuga continúa será necesario colocar una sonda de mayor diámetro. Los terapeutas en enterostomías y el uso de productos como goma de karaya, óxido de zinc, Stomahesive y antiácido aplicado en forma local, pueden ser útiles. También constituye un problema el uso inadecuado de sondas urinarias para acceso enteral, éstas no fueron diseñadas para funcionar como sondas de gastrostomía o enterostomía. Los catéteres que se prefieren en la actualidad para estos fines están elaborados con silicón o poliuretano e incluyen un sistema para evitar que la sonda se desplace hacia el estómago.

Complicaciones asociadas con procedimientos específicos

Diversos reportes han examinado las complicaciones de la nutrición enteral en diferentes ambientes. La colocación de un catéter de yeyunostomía por medio de una aguja (CYA) es el método de acceso yeyunal de elección en muchas instituciones. Algunos reportes han sugerido que esta vía de alimentación puede asociarse con una tasa muy alta de complicaciones.⁴ En una revisión retrospectiva de 2,022 colocaciones de CYA realizadas en 1,938 pacientes, ocurrieron 34 complicaciones relacionadas en 29 pacientes (1.5 por ciento).⁵ La complicación más común fue la pérdida prematura del catéter por oclusión o dislocación (N=15 [0.8 por ciento]) y la más seria fue la necrosis intestinal (N=3 [0.15 por ciento]). Los investigadores concluyeron que la colocación de CYA se asocia con tasas bajas de complicaciones y que la mayoría de éstas pueden prevenirse poniendo mayor cuidado en los detalles y vigilando mejor a los pacientes con función intestinal marginal. Se realizó otra revisión retrospectiva sobre alimentación yeyunal en 1,359 pacientes durante un periodo de 6 años.⁶ Ocurrió necrosis del intestino delgado en 14 pacientes y 12 fallecieron por esta complicación. El mecanismo de necrosis del intestino delgado no fue claro, pero se piensa que se asoció con aumento en la presión intraluminal por distensión abdominal severa.

Como se ha mencionado, la GEP se ha convertido en el estándar de oro para la administración de nutrición enteral al estómago. Comparado con la gastrostomía quirúrgica, se asocia con mucha menor morbilidad y costo. A pesar de su mayor uso, la supervivencia sigue siendo mala por la colocación frecuente de GEP en pacientes con enfermedad terminal. Un estudio de 1997 revisó a 64 pacientes referidos en forma consecutiva para realizar GEP con objeto de evaluar posibles variables predictivas posoperatorias.⁷ De los 64 pacientes, 43 sobrevivieron por lo menos 30 días después de la colocación de la sonda, y solo una muerte se atribuyó en forma directa al procedimiento. La supervivencia a 30 días correlacionó en forma directa con la concentración de albúmina en suero y en forma inversa con la concentración de creatinina. Después de realizar un análisis de regresión logística multivariado, solo la albúmina pudo identificarse como un factor predictor independiente de la supervivencia a 30 días (P=0.04): el 83 por ciento de los pacientes con concentración de albúmina en suero mayor de 3.0 g/dl sobrevivieron por 30 días, comparado con el 58 por ciento de los que tenían albúmina menor de 3.0 g/dl. Los investigadores concluyeron que la concentración de albúmina en suero pareció ser un factor predictor de la supervivencia temprana en pacientes sometidos a colocación de GEP.

Nutrición parenteral

INFUSIONES VENOSAS CENTRALES CONTRA PERIFERICAS

Las infusiones venosas centrales están indicadas en los pacientes más graves que reciben nutrición parenteral porque (1) los pacientes en la UCI suelen requerir mayores cantidades de energía y no pueden tolerar grandes volúmenes de líquido y (2) en las venas centrales pueden infundirse soluciones de mucha mayor densidad calórica y tonicidad, que no pueden infundirse en venas periféricas. Sin embargo, las infusiones venosas periféricas pueden estar indicadas en algunas situaciones [ver tabla 6], y se analizarán en detalle más adelante.

Tabla 6 Indicaciones de infusión venosa central o periférica

Infusiones venosas centrales

- Proporcionar apoyo nutricional intravenoso adecuado para 10 días o más
- Satisfacer los requerimientos nutricionales en pacientes con aumento en el consumo de energía y requerimientos normales o disminuidos de líquidos
- Apoyar al paciente con falla orgánica única o múltiple al infundir soluciones modificadas de nutrientes en un volumen de líquido limitado

Infusiones venosas periféricas

- Proporcionar alimentación inicial (< 5 días) antes de insertar un catéter en pacientes que requerirán alimentación venosa central
- Infundir soluciones menos concentradas por medio de un catéter central multiusos (i.e., una línea para toma de muestras, medicamentos y nutrientes) en un individuo en el que no pueden obtenerse otros accesos venosos con facilidad
- Complementar la nutrición enteral que es inadecuada por disfunción gastrointestinal
- Satisfacer los requerimientos de energía que sean cercanos a los basales (1,500-1,800 kcal/día) en un paciente no depletado que pueda tolerar 2.5 a 3.0 L de solución IV por día

INFUSION DE NUTRIENTES POR VIA VENOSA CENTRAL

Las soluciones de nutrientes hipertónicas se infunden en una vena central de gran calibre. Estas soluciones se diluyen con rapidez y los nutrientes suelen llegar a todo el organismo por el torrente sanguíneo. Por lo general las soluciones de nutrientes hipertónicas contienen glucosa hipertónica (25 por ciento), aminoácidos (5 por ciento) y otros nutrientes esenciales. La tonicidad de las soluciones es tan grande (> 1,900 mOsm/kg) que la administración de la mezcla en una vena periférica causará tromboflebitis severa y esclerosis venosa. Sin embargo, si la solución se infunde de modo continuo a una velocidad constante en la vena cava superior, la mezcla de nutrientes se diluye con rapidez a concentraciones casi isotónicas y los nutrientes son captados del torrente sanguíneo por los tejidos corporales. Las soluciones de nutrientes hipertónicas contienen por lo menos 1 kcal/ml, por lo que la infusión de 2.0 a 2.5 L/día proporciona 2,000 a 2,500 kcal de energía y de todos los nutrientes esenciales. Esta carga calórica es suficiente para satisfacer los requerimientos de energía en más del 90 por ciento de los pacientes quirúrgicos.

Una vez colocado el catéter debe usarse solo para la administración de la nutrición hipertrónica. Está prohibido obtener sangre, medir la presión venosa central y administrar medicamentos a través de esta luz. En la actualidad se dispone de catéteres de varias vías y los fabricantes sugieren que por lo menos una luz se dedique a la infusión de la solución nutricional y que las otras se empleen para obtener sangre, medir la presión e infundir medicamentos. Los reportes indican que la frecuencia de sepsis del catéter asociada con el uso de estas líneas es mayor que la asociada a los catéteres de alimentación de una sola luz.^{8,9} Según experiencia de los autores la tasa de infección asociada a los catéteres de múltiples vías fue semejante a la observada con catéteres de una sola luz (3.3 contra 1.0 por ciento, NS), pero los catéteres de varias vías estuvieron colocados por menos tiempo que los de una sola luz (7 contra 14 días).¹⁰ Los catéteres de varias vías se retiraron cuando no se requirieron ya accesos venosos múltiples o cuando una de las luces se tapó o funcionaba mal. Parece ser que los catéteres de múltiples vías pueden usarse en la UCI para nutrición venosa central si se mantienen protocolos estrictos para asegurar que solo una luz se dedique a la nutrición, que las otras luces se manejen

con seguridad y el catéter se retire cuando ya no se requiera.

En ocasiones un paciente puede necesitar la infusión de una solución nutricional hipertónica cuando es imposible o está contraindicada la punción percutánea de venas centrales. En estos individuos debe considerarse cateterizar una vena antecubital e insertar un catéter central periférico (CCP) con la punta colocada en la vena cava superior. Estos catéteres son fácilmente insertados por el radiólogo intervencionista y eliminan las complicaciones asociadas con la inserción infra y supraclavicular del catéter. La línea de CCP se ha convertido en la principal vía de acceso venoso central en muchas instituciones.

Los nuevos tipos de catéteres, elaborados con Silastic, pueden permanecer colocados con seguridad por periodos prolongados de tiempo y proporcionan una opción más para los pacientes que requieren infusiones venosas centrales. La cateterización de la vena femoral puede constituir una vía de acceso venoso central en ciertas circunstancias. Debido a la alta densidad de patógenos cutáneos en el área inguinal, éstos catéteres deben cambiarse cada 2 a 3 días. Si la punta del catéter se coloca en la vena iliaca o la vena cava inferior la concentración de la solución infundida a través del catéter no deberá exceder 15 por ciento. Debe mantenerse un cuidado estrecho del sitio de entrada por la gran frecuencia de complicaciones asociadas con catéteres colocados en la región inguinal.¹¹

Soluciones venosas centrales

Las soluciones venosas centrales se elaboran en la farmacia del hospital. Frecuentemente son combinaciones de 500 ml de dextrosa al 50 por ciento y 500 ml de una mezcla de aminoácidos al 10 por ciento a los que se agregan electrolitos, vitaminas y oligoelementos [ver adelante, Farmacoterapia nutricional]. Cada día pueden infundirse 2 L de solución. La administración de emulsión de grasa (500 ml al 20 por ciento) 1 día de cada semana satisface los requerimientos de ácidos grasos esenciales. En forma alternativa, los tres nutrientes principales pueden mezclarse juntos en una bolsa de 3L (mezcla triple, o tres en uno) y todo el contenido de la bolsa se infunde durante un periodo de 24 h. Otra innovación consiste en el uso de un equipo automatizado para mezcla (Auto-mix, Laboratorios Travenol) que coloca proporciones diversas de glucosa al 70 por ciento, aminoácidos al 10 por ciento y emulsiones de grasa al 20 por ciento en bolsas de 3 L. Este equipo permite a la farmacia del hospital elaborar diversas combinaciones de nutrientes con un esfuerzo mínimo. Pueden hacerse soluciones más concentradas y la computadora generará una etiqueta para que las enfermeras verifiquen la indicación.

Se agregan electrolitos y minerales a la fórmula base según se requieren. Las sales de sodio y potasio se agregan como cloruro o acetato, dependiendo del estado ácido-base del paciente. La solución suele contener cantidades semejantes de cloruro y acetato. Si las pérdidas de cloruro del organismo aumentan, como en el paciente que requiere descompresión nasogástrica, la mayoría de las sales deben administrarse como cloruros. El bicarbonato de sodio no es compatible con las soluciones de nutrientes y se administra acetato cuando se requiere una base adicional (cuando se metaboliza, el acetato genera bicarbonato). El fosfato suele administrarse como sal de potasio, y se usa fosfato de sodio cuando el potasio está contraindicado. También existe fosfato en las emulsiones de grasa.

Se agregan a la preparación de nutrición diaria suplementos comerciales de vitaminas, minerales y oligoelementos, a menos que estén contraindicados. Debe agregarse una solución de vitaminas tanto lipo como hidrosolubles. Se administra vitamina K1 (fitonadiona), 10 mg, una vez por semana, que está contraindicada en pacientes que reciben warfarina.

Los oligoelementos se administran diario. Los requerimientos habituales se satisfacen añadiendo mezclas comerciales a 1 L de la solución estándar o a la bolsa de mezcla triple cada día. Todos los pacientes con nutrición venosa central requieren oligoelementos, excepto los que tienen insuficiencia renal crónica o hepatopatía severa. Tienen especial riesgo de deficiencia de zinc los alcohólicos y los pacientes con insuficiencia pancreática y malabsorción, resección masiva del intestino delgado, insuficiencia renal con diálisis o síndrome nefrótico. El riesgo de deficiencia de cobre es mayor en enfermos con síndrome de intestino corto, derivación yeyunoileal,

condiciones de malabsorción con diarrea severa o síndrome nefrótico. El cobre y el manganeso se excretan principalmente por las vías biliares. Por lo tanto, en pacientes con obstrucción de las mismas debe evitarse la retención excesiva de cobre y manganeso disminuyendo la ingesta de estos iones, vigilando sus niveles en sangre, o con ambas medidas. Aunque la principal vía de excreción del zinc y el cromo es a través de las heces, la excreción renal minimiza el peligro por excesos moderados de estos elementos.

Sin embargo, en los pacientes con insuficiencia renal puede estar contraindicada la administración diaria de zinc y cromo. Los pacientes de la UCI no suelen requerir hierro. Este está contraindicado en enfermos con sepsis porque el hierro facilita el crecimiento bacteriano. El hierro puede ser necesario para tratar la anemia por deficiencia de hierro, en especial durante la convalecencia. Rara vez la anemia asociada a una enfermedad crónica e inflamación responde al tratamiento con hierro durante las fases activas de la enfermedad.

Como otras terapias invasivas, la nutrición parenteral total (NPT) se asocia con complicaciones potenciales derivadas tanto del acceso venoso central como de la composición de la fórmula administrada. La mayoría de estas complicaciones pueden prevenirse si se toman en cuenta los detalles al administrar el tratamiento.

SOLUCIONES VENOSAS PERIFERICAS

Pueden prepararse soluciones de nutrientes ligeramente hipertónicas (600 a 900 mOsm/kg) para infusión en venas periféricas a partir de las mezclas comerciales de aminoácidos (5 por ciento), soluciones de dextrosa (10 por ciento) y emulsiones de grasa (20 por ciento). Estas mezclas de nutrientes tienen baja densidad calórica (alrededor de 0.3 a 0.6 kcal/ml) y por ello proporcionan solo 1,200 a 2,300 kcal en 2,000 a 3,500 ml de solución. Por lo tanto, se requieren grandes volúmenes de líquido.

Estas mezclas diluidas de nutrientes pueden infundirse a través de catéteres plásticos colocados en venas periféricas de gran calibre. El sitio de inserción del catéter y el tejido circundante deben inspeccionarse en forma periódica en busca de signos de flebitis o infiltración, rotando el sitio de infusión cada 48 a 72 horas para prevenir tromboflebitis. Solo la emulsión de grasas puede administrarse en forma simultánea a través de la misma vía IV que la solución de nutrición. Si el catéter se emplea para la administración de antibióticos, agentes quimioterápicos, sangre o sus derivados, la solución de nutrientes debe suspenderse en forma temporal. La línea de infusión debe entonces lavarse con solución salina antes de reanudar la nutrición.

Si se infunde la emulsión de grasa por una Y, la administración debe realizarse en un periodo de 8 a 12 horas y concluirse en la madrugada (3:00 AM) para permitir que se elimine la emulsión del torrente sanguíneo. Debe evitarse tomar muestras de sangre durante la infusión porque la hipertrigliceridemia asociada interferirá con muchas de las determinaciones en suero. En los pacientes que reciben soluciones venosas periféricas por mezcla triple la hipertrigliceridemia es rara porque la velocidad de infusión se reduce y se reparte en el periodo de 24 horas.

Los pacientes que reciben nutrición venosa periférica deben ser vigilados de la misma manera que los que reciben nutrición venosa central (ver adelante). Las complicaciones mecánicas y sépticas no son frecuentes. El desequilibrio de líquido y las alteraciones en las concentraciones de electrolitos séricos son semejantes a las observadas con el apoyo IV estándar y las correcciones se realizan alterando el volumen de la infusión y agregando o reduciendo los electrolitos. Rara vez se observa hiperglucemia y glucosuria, a menos que el paciente sea diabético.

VIGILANCIA DEL PACIENTE: OPTIMIZACION DEL APOYO NUTRICIONAL, PREVENCION DE COMPLICACIONES Y RESOLUCION DE PROBLEMAS COMUNES

Medidas generales

Los pacientes que reciben nutrición venosa central deben pesarse diario, manteniendo un registro exacto de los ingresos y egresos. Se medirá la glucosa en orina diario. La glucosuria persistente indica hiperglucemia y puede asociarse con diuresis osmótica y deshidratación concomitantes. Si ocurre glucosuria debe instituirse un esquema más estricto de vigilancia de la glucemia para iniciar el tratamiento específico.

La cantidad de energía administrada a la mayoría de los pacientes de la UCI debe mantener la masa corporal magra y los tejidos adiposos. Por lo tanto, las variaciones en el peso corporal suelen reflejar alteraciones en el balance de líquido. Si ocurre pérdida de peso sostenida (caracterizada por una reducción gradual en el peso corporal durante un periodo de 2 semanas o más), es posible que la ingesta calórica sea inadecuada y deberán administrarse calorías adicionales (500 a 1,000 kcal/día) para mantener el peso corporal.

Otro objetivo del apoyo nutricional en los pacientes de la UCI consiste en mantener la masa corporal magra, que se refleja por el balance nitrogenado neutro o positivo. Aunque para determinar el balance nitrogenado completo se requiere un estudio complejo y sofisticado, el equilibrio del nitrógeno puede calcularse usando procedimientos analíticos comunes. Para calcular el balance de nitrógeno se resta el nitrógeno total perdido de la ingesta total de nitrógeno. El cálculo del nitrógeno total perdido requiere varios pasos. Se multiplica el nitrógeno de urea en la orina (NUO) por el volumen total de orina durante un día para obtener el NUO en 24 horas, que es la cantidad total de urea excretada durante ese periodo. Debido a que la urea constituye solo alrededor del 80 por ciento del nitrógeno excretado en la orina, al valor de NUO en 24 h debe agregarse un 20 por ciento. Esta cantidad y 2 g/día adicionales se aumentan al NUO en 24 h para representar las pérdidas de nitrógeno no de urea, de heces y de piel:

$$\text{NUO en 24 h (g/día)} = \text{NUO (mg/dl)} \times \text{diuresis (ml/día)} \times 1 \text{ g/1,000 mg} \times 1 \text{ dl/100 ml}$$

$$\text{Pérdida total de nitrógeno (g/día)} = \text{NUO en 24 h (g/día)} + (0.20 \times \text{NUO en 24 h [g/día]}) + 2 \text{ g/día}$$

Vigilancia metabólica

Pueden ocurrir diversas complicaciones durante la alimentación parenteral. Estas se minimizan vigilando con frecuencia y ajustando en forma adecuada los nutrientes en la infusión.

Los problemas metabólicos más comunes en los pacientes de la UCI son la hiperglucemia y la glucosuria. Al inicio la hiperglucemia debe tratarse administrando insulina subcutánea (0.5 unidades cada 4 a 6 horas para una glucosa de 250 mg/dl; 7.5 unidades para 250 a 300 mg/dl, 10.0 unidades para 300 a 350 mg/dl). Cuando se ordena la solución nutricional para el siguiente periodo de 24 horas se agrega a la bolsa la mitad de la cantidad de insulina requerida por vía subcutánea. Deben usarse por lo menos 10 unidades de insulina regular por litro de solución como dosis inicial, y en algunos casos se requieren hasta 40 U/L. Si se emplean dosis mayores de insulina (>100 U/día) se empleará una infusión de insulina independiente. Los niveles de glucemia pueden vigilarse al lado de la cama usando un refractómetro pequeño u otro equipo semejante y ajustando la infusión horaria de insulina para controlar la concentración de glucosa.

En la mayoría de los pacientes con intolerancia severa a la glucosa la velocidad de administración de la glucosa no debe ser mayor de 5 mg/kg/min (alrededor de 500 g/día). Deben administrarse calorías adicionales como emulsión grasa. Las emulsiones de grasa disponibles en el comercio suelen ser bien toleradas por los pacientes graves. Deben vigilarse los niveles de triglicéridos y disminuirse la velocidad de infusión si éstos exceden 500 mg/dl. La emulsión de grasa debe emplearse con precaución en pacientes con hipertrigliceridemia conocida o en los que tienen septicemia por gram negativos, que se asocia con hiperlipidemia.

La infusión de glucosa o lípidos en exceso puede alterar la función pulmonar y en algunos pacientes evitar el destete del ventilador mecánico. La administración excesiva de carbohidratos (por lo general > 500 g/día) aumenta la producción de CO₂. Si la cantidad de

CO₂ producida excede la capacidad de los pulmones de excretar este producto final oxidativo se produce hipercapnia. La producción de CO₂ puede disminuirse mucho disminuyendo la carga de carbohidratos. Si un paciente recibe menos de 5 mg/kg/min de carbohidratos y no puede destetarse del ventilador, puede administrarse solo glucosa al 5 por ciento durante la noche e intentar destetarlo la mañana siguiente. Si el paciente puede destetarse del ventilador, se reinstituirá la alimentación parenteral en forma gradual.

La emulsión de grasas puede interferir también con la difusión de gas a través de las membranas alveolares. Esta interferencia suele relacionarse con la concentración de la emulsión en el torrente sanguíneo; por lo tanto, la vigilancia de los niveles de triglicéridos y prevenir la hipertrigliceridemia minimizará esta complicación.

Cuidados e infección del catéter

El problema más serio asociado con la alimentación venosa central es la infección del catéter. La infección primaria del catéter se define como la presencia de signos y síntomas de infección (por lo general un episodio febril) cuando el catéter es el foco anatómico de la infección. Después de retirar el catéter los síntomas suelen disminuir. El cultivo de la punta del catéter por técnicas semicuantitativas muestra por lo menos 10³ organismos.¹² Los organismos son los mismos que se obtienen de un hemocultivo tomado de una vena periférica durante la evaluación inicial de la infección.

La infección secundaria del catéter, a diferencia de la infección primaria, se asocia con un segundo foco infeccioso que causa bacteremia y siembra o contamina el catéter. Los microorganismos cultivados de la punta son semejantes a los cultivados en el foco primario. La infección cede con el tratamiento específico de la infección primaria.

La infección primaria del catéter se evita o por lo menos se reduce en gran parte siguiendo protocolos estrictos sobre el uso y manipulación del catéter para alimentación venosa central y empleando un método sistematizado para cuidar y vigilar el sitio de entrada del mismo. Por lo general el cuidado del catéter, su vigilancia y aprobación son realizados por una enfermera con experiencia en mantenimiento de accesos intravenosos por tiempo prolongado (la enfermera debe pertenecer al equipo de apoyo nutricional o tener experiencia en acceso IV o control de infecciones). Cada 48 a 72 horas se retiran los apósitos que cubren el sitio de entrada del catéter, se revisa el área, se limpia alrededor del sitio de entrada, se aplica un antibiótico o antiséptico tópico y se vuelve a cubrir la zona con un nuevo apósito estéril. Este procedimiento se registra en el expediente y se existe secreción en el sitio de entrada se toman los cultivos adecuados. Además, se cambia el apósito si se moja, ensucia o no está ya intacto. En los individuos que tienen heridas que drenan o traqueostomías cerca del sitio de entrada del catéter todo el apósito debe cubrirse con material adherible transparente para minimizar la contaminación.

Si se desarrollan signos y síntomas de infección en un paciente con nutrición parenteral venosa central debe realizarse una historia clínica y examen físico completo. Se solicitarán además estudios apropiados (v.gr., biometría hemática y examen general de orina) y estudios diagnósticos (incluyendo radiografías). Si se requieren hemocultivos, éstos deben obtenerse de una vena periférica. Si enfermeras entrenadas han cuidado el catéter y no existe evidencia de infección en el sitio de salida, no debe retirarse el apósito ni manipularse el catéter. Nunca deben tomarse hemocultivos a través del catéter. La única posible excepción a esta regla es el caso en el que la infección inicia con hiperpirexia, hipotensión marcadas, o ambas. (En este caso no importa que se contamine el catéter puesto que tendrá que retirarse). Si no se encuentra otro foco de sepsis el médico puede elegir retirar todas las líneas venosas, incluyendo el catéter de alimentación. Además, cualquier drenaje alrededor del catéter o un cultivo previo positivo en el sitio de salida del mismo son justificación para retirarlo de inmediato. Si se diagnostica otro foco infeccioso, se instituirá tratamiento específico y puede continuarse la nutrición parenteral. Si no se identifica una fuente de infección el catéter deberá retirarse para cultivar su punta.

Surge un dilema cuando se identifica otra fuente de infección y los signos y síntomas persisten a pesar de lo que parece un

tratamiento apropiado. Si los hemocultivos son positivos, los autores prefieren retirar el catéter para evitar las complicaciones que se asocian con un catéter temporal (v.gr., embolia séptica y endocarditis). Sin embargo, si los hemocultivos periféricos son negativos el catéter puede cambiarse sobre una guía metálica para cultivar la punta y confirmar que no existe infección del catéter.

Nutrición perioperatoria

El apoyo nutricional parenteral y enteral es un adyuvante valioso (que en ocasiones salva la vida) en el manejo de ciertos tipos de pacientes quirúrgicos. En general se acepta que los pacientes que son incapaces de ingerir nutrientes adecuados durante un periodo prolongado requieren de tratamiento nutricional para evitar los efectos adversos de la desnutrición. Sin embargo, no es del todo claro cómo se define "adecuado" y "prolongado". En la práctica las definiciones varían de paciente a paciente dependiendo de la cantidad de reserva energética en el organismo, masa corporal magra, presencia o ausencia de enfermedades previas, número y severidad de complicaciones posoperatorias y tipo de procedimiento quirúrgico. El resumen de datos de varios estudios recientes prospectivos, aleatorios y controlados sugiere que la administración de apoyo nutricional por 7 días antes de la cirugía disminuye las complicaciones posoperatorias. Los pacientes muy desnutridos (definidos con base en el porcentaje de pérdida del peso corporal o índice de riesgo nutricional) pueden tener mayor beneficio clínico con el apoyo nutricional perioperatorio, pero esta conclusión se basa principalmente en el análisis retrospectivo de datos prospectivos. Además, existen subtipos de pacientes que se benefician más que otros, como los pacientes sometidos a resección hepática por carcinoma hepatocelular y los ancianos con fracturas de cadera. La mayor tasa de complicaciones en pacientes que reciben NPT posoperatoria y los reportes de casos de necrosis del intestino delgado en pacientes con nutrición enteral posoperatoria temprana son evidencia de que el apoyo nutricional tiene sus riesgos y no debe administrarse en forma indiscriminada. Se requieren más estudios para identificar mejor los subtipos específicos de pacientes que pueden beneficiarse del tratamiento nutricional perioperatorio, en especial de la nutrición enteral. Estos estudios deben tener en cuenta el efecto del tratamiento nutricional sobre la evolución a corto y largo plazo.

REPORTE DE UNA CONFERENCIA DE CONSENSO

Un reporte de una conferencia de consenso publicada en 1997 por los Institutos Nacionales de Salud de los EUA, La Sociedad Americana de Nutrición Parenteral y Enteral y la Sociedad Americana de Nutrición Clínica, proporcionó una revisión crítica sobre las evidencias actuales respecto al valor del apoyo nutricional perioperatorio, con énfasis en la selección de los pacientes, los criterios de ingreso, el momento para iniciar la alimentación, la vía y contenido del apoyo nutricional, los criterios de evolución y la duración del seguimiento necesaria para identificar algún efecto sobre la evolución clínica.² El comité revisó estudios prospectivos, aleatorios y controlados que satisficieran criterios específicos: en especial los estudios en los que se administró tratamiento nutricional por lo menos durante 5 días y éste proporcionó calorías y nitrógeno suficiente para satisfacer los requerimientos diarios. En total se incluyeron 2,500 pacientes en los estudios revisados.

NPT preoperatoria

Se identificaron un total de 13 estudios que investigaron el uso de NPT preoperatoria.² Estos estudios incluyeron principalmente pacientes con cáncer GI que se consideraba que tenían desnutrición moderada con base en pérdida de peso, niveles disminuidos de proteínas en plasma o índices pronósticos anormales. Un análisis acumulado de datos mostró que los pacientes que recibieron NPT preoperatoria tuvieron 10 por ciento menos complicaciones posoperatorias que el grupo control (i.e., la tasa de complicaciones disminuyó de 40 a 30 por ciento). En 5 estudios estas diferencias alcanzaron significancia estadística. El análisis acumulado no mostró diferencias significativas en la mortalidad entre los grupos con NPT y los grupos controles.

NPT posoperatoria

En nueve estudios se evaluó el uso de NPT en el periodo posoperatorio inmediato sin NPT preoperatoria.² Estos estudios incluyeron

principalmente pacientes con cáncer GI que se clasificaron como con desnutrición por lo menos moderada por pérdida de peso, disminución en los niveles de proteínas en plasma o índices pronósticos anormales. En contraste con el análisis acumulado de los datos preoperatorios, el análisis acumulado de los datos posoperatorios mostró que los pacientes que recibieron NPT después de la cirugía tuvieron un riesgo de alrededor del 10 por ciento mayor de complicaciones (i.e., la tasa de complicaciones aumentó de 30 a 40 por ciento).

Nutrición enteral perioperatoria

Solo se identificaron siete estudios, que incluyeron un número relativamente pequeño de pacientes, para evaluar la nutrición enteral perioperatoria.² Dos estudios compararon la nutrición enteral preoperatoria con una dieta oral a tolerancia,^{13,14} y en uno,¹⁴ las complicaciones posoperatorias fueron significativamente menores en los pacientes que recibieron alimentación enteral por sonda. Cuatro estudios compararon la alimentación por sonda yeyunal posoperatoria temprana con una dieta oral estándar que se administró a tolerancia.¹⁵⁻¹⁸ No se identificaron diferencias consistentes en la morbilidad posoperatoria. Un estudio evaluó el uso de alimentación por sonda de yeyunostomía posoperatoria con una fórmula especial enriquecida con arginina, ácidos ribonucleicos y ácidos grasos omega-3 después de la cirugía para cáncer del tubo digestivo alto.³ Cuando todos los pacientes fueron incluidos en el análisis no se encontraron diferencias estadísticamente significativas; sin embargo, cuando solo se evaluaron los pacientes alimentados con éxito, los que recibieron la fórmula enriquecida tuvieron menos complicaciones y una estancia hospitalaria más corta que los que recibieron la fórmula estándar [ver adelante, Farmacoterapia nutricional].

Conclusiones

El reporte del consenso de 1997 llegó a cuatro conclusiones. Primero, la administración de NPT a pacientes desnutridos (definidos con base en la pérdida de peso, reducción en las cifras de proteínas en plasma o índices pronósticos anormales) con cáncer GI durante 7 a 10 días antes de la cirugía, disminuye las complicaciones posoperatorias en alrededor del 10 por ciento. Segundo, el uso rutinario de NPT posoperatoria temprana en pacientes quirúrgicos en general y desnutridos (definidos de la misma manera) que no recibieron NPT preoperatoria aumentó las complicaciones posoperatorias en alrededor del 10 por ciento; sin embargo, se requiere apoyo nutricional posoperatorio para prevenir los efectos adversos de la inanición en pacientes que no serán capaces de alimentarse por periodos prolongados después de la cirugía. Tercero, en la mayoría de los estudios publicados prospectivos, aleatorios y controlados que evaluaron el uso de la NPT perioperatoria, la cantidad y tipo de sustrato administrado no fue la óptima según los estándares actuales, por lo que es posible que el apoyo nutricional tenga un mayor efecto terapéutico si se administra de acuerdo con las necesidades calóricas y metabólicas. Cuarto, la alimentación enteral posoperatoria administrada a ancianas con bajo peso después de la cirugía por fractura de cadera acelera la recuperación de la movilidad, disminuye las complicaciones posoperatorias y acorta la estancia hospitalaria.

CONSIDERACIONES ESPECIALES EN LA NUTRICION PERIOPERATORIA

Varios estudios clínicos recientes han hecho contribuciones importantes para aumentar el conocimiento sobre el uso del apoyo nutricional en pacientes quirúrgicos. A continuación se revisarán algunos de los más significativos.

Pacientes con cáncer

Se han realizado estudios prospectivos, aleatorios y controlados que evalúan el apoyo nutricional perioperatorio en pacientes sometidos a cirugía por neoplasias de páncreas, hígado o tubo digestivo alto. En un estudio, pacientes sometidos a resección pancreática importante fueron asignados en forma aleatoria para recibir NPT el día posoperatorio 1 o no NPT.¹⁹ No se observó beneficio significativo por el uso de NPT adyuvante y la incidencia de complicaciones (principalmente las asociadas con infección) fue significativamente mayor en el grupo que recibió NPT. Se concluyó que no se recomienda el uso rutinario de NPT en pacientes

sometidos a resección pancreática mayor por neoplasia; los autores afirman que deben realizarse más estudios para determinar el motivo de más complicaciones infecciosas en estos pacientes.

Un estudio realizado en Holanda examinó los efectos de la nutrición enteral cíclica contra continua sobre la función gástrica posoperatoria después de una pancreaticoduodenectomía con conservación del píloro.²⁰ Los pacientes fueron evaluados en relación con el vaciamiento gástrico, la reanudación de dieta normal y la duración de la estancia hospitalaria. Se estableció la hipótesis de que las infusiones enterales de grasa y proteína pueden activar un sistema de retroalimentación neurohumoral y por lo tanto facilitar el vaciamiento gástrico alterado, que ocurre en alrededor del 30 por ciento de estos pacientes. La intubación nasogástrica se mantuvo por un periodo más corto en el grupo con alimentación enteral en relación con el grupo control (6.7 días contra 9.1 días, NS). La alimentación normal se reanudó antes en el grupo con alimentación enteral (12.2 días después de la cirugía contra 15.7 días, $P<0.05$). La hospitalización fue más corta en el grupo con nutrición enteral cíclica (17.5 días contra 21.4 días, $P<0.05$). Se concluyó que la nutrición enteral cíclica fue clínicamente eficaz en este grupo seleccionado de pacientes.

La resección del carcinoma hepatocelular se asocia con altas tasas de morbilidad y mortalidad. Los estudios que han usado modelos experimentales demuestran que el apoyo nutricional reduce la respuesta catabólica, mejora la síntesis de proteínas y aumenta la regeneración hepática. En un estudio prospectivo de Hong Kong, se evaluó el apoyo nutricional perioperatorio en pacientes sometidos a hepatectomía por carcinoma hepatocelular.²¹ Un total de 64 pacientes fueron seleccionados en forma aleatoria para recibir apoyo intravenoso perioperatorio además de su dieta oral y 60 pacientes (33 con cirrosis, 12 con hepatitis activa crónica y 15 sin hepatopatía asociada) constituyeron el grupo control. El tratamiento nutricional perioperatorio consistió en una solución enriquecida con AACR, dextrosa y emulsión de lípidos (50 por ciento TCM) que se administró por vía intravenosa durante 14 días perioperatorios. La morbilidad posoperatoria global se redujo en el grupo que recibió nutrición, en especial porque la tasa de complicaciones relacionada con infecciones fue menor. Estos beneficios se observaron principalmente en los pacientes con cirrosis sometidos a hepatectomía mayor. Se concluyó que el apoyo nutricional perioperatorio puede disminuir las complicaciones después de la hepatectomía mayor para el carcinoma hepatocelular asociado con cirrosis.

Nutrición enteral posoperatoria temprana

En la actualidad existe gran interés en la nutrición enteral posoperatoria temprana. Los experimentos en humanos demuestran que el intestino delgado tiene una capacidad de absorción normal desde el periodo posoperatorio temprano. Aún más los investigadores han demostrado que en modelos animales se reduce el gasto de energía con la alimentación enteral temprana. Un estudio no aleatorio y no controlado de 38 pacientes sometidos a cirugía de colon y recto y evaluados durante un periodo de 3 meses encontró que 31 pacientes fueron capaces de tolerar un esquema de alimentación temprana.²² Los investigadores concluyeron que (1) la alimentación posoperatoria temprana es segura y bien tolerada por la mayoría de los pacientes y (2) si se tolera la alimentación temprana, ésta acorta la estancia hospitalaria y puede disminuir los costos relacionados con la atención para la salud.

El énfasis actual en un acceso temprano para alimentación enteral por tiempo prolongado ha llevado al mayor uso de la alimentación posoperatoria por medio de GEP. En un estudio aleatorio un grupo de pacientes recibió alimentación por sonda 3 horas después de la cirugía y el otro alimentación semejante 24 horas después de la realización de la GEP. Todos los pacientes recibieron una fórmula iso-osmolar. No existieron diferencias significativas en la morbilidad posoperatoria entre los dos grupos. Se concluyó que la alimentación temprana por sonda a través de una GEP (3 horas después de colocar la sonda) es tan segura como la alimentación al día siguiente en pacientes ancianos seleccionados.²³

En un estudio de 1997, los investigadores concluyeron que la alimentación yeyunal posoperatoria de pacientes sometidos a esofagectomía o pancreaticoduodenectomía se asocia con alteración en la mecánica respiratoria y morbilidad posoperatoria, y no influye en la pérdida de fuerza muscular o el incremento en la fatiga que ocurre después de una cirugía mayor. Concluyeron además que la alimentación enteral posoperatoria inmediata no debe usarse de rutina en pacientes bien nutridos que tienen bajo riesgo de

complicaciones relacionadas con la nutrición.²⁴ Este estudio es valioso no solo por sus resultados no esperados, sino también por la inclusión de un grupo control no alimentado, una decisión que destaca la importancia de contar con estos grupos en el diseño de estas investigaciones clínicas. Sin embargo, muchos comités de instituciones no han permitido la investigación con grupos controles no alimentados por motivos éticos.

Otro estudio de 1997 evaluó la alimentación enteral temprana después de la resección de neoplasias del tubo digestivo alto.²⁵ El propósito del estudio fue determinar si la alimentación enteral posoperatoria con una fórmula inmunoenriquecida podía disminuir la morbilidad y la duración de la estancia hospitalaria. Se seleccionaron en forma aleatoria 195 pacientes con cáncer del tubo digestivo alto para recibir fórmulas inmunoenriquecidas (complementadas con arginina, ARN y ácidos grasos omega 3) por yeyunostomía, o soluciones cristaloides estándar IV. No existieron diferencias significativas entre los dos grupos en relación con el número de complicaciones menores, mayores o infecciosas en la herida, la duración de la estancia hospitalaria o la mortalidad. Los dos aspectos fuertes de este estudio fueron (1) su inclusión de un análisis de "intento de tratar" y (2) el gran número de sujetos incluidos. Es importante destacar que a pesar de que todos los pacientes tenían cáncer del tubo digestivo alto, la pérdida promedio de peso en el posoperatorio fue de 5 a 6 por ciento y los niveles de albúmina sérica fueron normales en ambos grupos.

Un reporte de 1998 investigó los efectos de la alimentación enteral posoperatoria temprana en 43 pacientes con perforación intestinal no traumática y peritonitis.²⁶ Después de la laparotomía los pacientes fueron distribuidos en forma aleatoria en un grupo control (N=22) o en un grupo de estudio (N=21). Al grupo de estudio se le realizó una yeyunostomía y se inició alimentación enteral 12 horas después de la operación. La mortalidad fue alta en ambos grupos (18 por ciento para el grupo control contra 19 por ciento para el grupo de estudio). El grupo control tuvo más complicaciones sépticas que el grupo de estudio (22 contra 8, $P<0.05$).

Apoyo nutricional en casa

El apoyo nutricional en casa está indicado para pacientes que no son capaces de alimentarse ni absorber suficientes nutrientes para su mantenimiento.²⁷ La mayoría de los adultos que requieren nutrición parenteral en su casa sufren síndrome de intestino corto causado por (1) enfermedad de Crohn extensa, (2) infarto mesentérico o (3) traumatismo abdominal severo. La pseudo-obstrucción, la enteritis por radiación, la carcinomatosis, la enterocolitis necrosante y las fístulas intestinales son otras indicaciones de apoyo nutricional. Los pacientes con estas condiciones no pueden recibir nutrición enteral adecuada, aunque en algunos casos ocurre crecimiento compensatorio de la mucosa que puede disminuir o eventualmente eliminar la necesidad de continuar la nutrición parenteral.

Para ser candidatos a nutrición parenteral en casa los pacientes deben (1) tener un nivel de inteligencia suficiente, (2) estar muy motivados y (3) tener apoyo adecuado de sus familias. Los pacientes deben someterse a una evaluación completa, enseñanza y entrenamiento durante la etapa de hospitalización para que la nutrición parenteral en casa sea exitosa. Estos servicios deben ser proporcionados por un equipo que incluya un médico, una enfermera, un dietista, un farmacéuta y un trabajador social. Las instrucciones deben ser exhaustivas y amplias, abarcando los principios básicos de la nutrición parenteral y proporcionando guías para el cuidado del catéter, la asepsia y el uso de bombas de infusión. Los pacientes deben ser evaluados en forma objetiva antes de darse de alta para asegurar que conocen los principios de la nutrición intravenosa y que dominan la técnica para administrar la nutrición parenteral en casa en forma apropiada.

El paciente que se considere candidato para NPT en casa requiere contar con un catéter de Silastic diseñado para un uso más prolongado que el catéter venoso central empleado durante la hospitalización. Típicamente el catéter tiene 90 cm de largo, con un segmento intravascular delgado de 55 cm que se inserta por disección en la vena yugular interna o externa o en la vena cefálica, o se inserta directamente en la vena subclavia por medio de venopunción. La colocación del catéter se realiza en el quirófano empleando anestesia local y sedación adecuada. El catéter se tuneliza por vía subcutánea usando una pequeña incisión lateral al esternón cerca del sitio de inserción venosa. El sitio de salida del catéter se elige con base en el género del paciente, aspectos

psicológicos y la mano dominante. En las mujeres los sitios de salida paraxifoideos o en la porción superior del abdomen permiten una apariencia más natural. Si el estado de coagulación del paciente no es normal se aísla la vena cefálica en el surco deltopectoral y se fija en forma distal, insertando el catéter en dirección proximal por medio de una venotomía. De otra forma puede realizarse un abordaje percutáneo de la vena subclavia. El catéter se sutura en el sitio de salida y las suturas se dejan en su sitio por lo menos por 2 semanas mientras crece tejido dentro del cojinete de Dacron. Después de suturar se colocan apósitos estériles.

Se calcula en forma cuidadosa los requerimientos de calorías, proteínas y líquidos para cada paciente y se establece un horario de administración, de modo que todo el volumen pueda infundirse durante la noche en 10 a 12 horas. Se agregan electrolitos, micronutrientes y oligoelementos según esté indicado. Las emulsiones de grasa pueden administrarse en forma separada o mezcladas con glucosa y proteínas, y se usan para disminuir los requerimientos de calorías en forma de dextrosa y para prevenir la deficiencia de ácidos grasos esenciales.

Las complicaciones de la NPT en casa son las mismas que las de la NPT intrahospitalaria. Pueden dividirse en cuatro categorías: mecánicas, infecciosas, metabólicas y psicosociales. Las complicaciones mecánicas, que suelen ser fáciles de remediar, incluyen oclusión y movimiento del catéter, así como daño a su porción externa. Las complicaciones infecciosas superficiales al cojinete de Dacron suelen responder bien a antibióticos. Las infecciones del catéter intravascular pueden requerir de la eliminación del catéter después de confirmar el diagnóstico por hemocultivos obtenidos a través del mismo, pero el enfoque terapéutico consiste en iniciar una prueba con antibióticos parenterales. Las complicaciones metabólicas relacionadas a deficiencias individuales de nutrientes pueden corregirse agregando la sustancia adecuada a la solución. El papel de los niveles séricos de oligoelementos y micronutrientes para determinar los estados de deficiencia nutricional no es claro. En los pacientes que reciben insulina la hiperinsulinemia después de la infusión puede prevenirse disminuyendo la velocidad de la administración en forma gradual durante la última hora. Las complicaciones psicosociales varían desde depresión leve hasta tendencias suicidas, que deben tratarse con orientación adecuada.

Los costos del programa de NPT en el hogar pueden dividirse también en cuatro categorías: entrenamiento del paciente, equipo, alimentación y material, y vigilancia. Se ha calculado que el costo promedio anual de la nutrición parenteral en el hogar es 70 por ciento menor en comparación con la hospitalaria. El crecimiento de compañías privadas que entregan equipo y alimentación a domicilio, mantienen el inventario, cobran al paciente y ayudan con los problemas del seguro ha facilitado en mucho la atención en el hogar.

Con frecuencia se utiliza nutrición enteral en el hogar, ya sea aislada o como parte del apoyo nutricional. Este es el método preferido cuando la función del tubo digestivo es adecuada. En los pacientes sometidos a cirugía del tubo digestivo por cáncer, la alimentación por yeyunostomía puede complementar la nutrición oral, en especial durante los periodos de quimio o radioterapia. Los pacientes son enseñados para programar la alimentación en periodos de 12 horas, usando un sistema de bomba enteral que proporciona 20 a 30 kcal/kg/día. El uso de una sonda de alimentación adecuada y su lavado inmediatamente después de la alimentación reducen la incidencia de obstrucciones. Si la sonda se tapa pueden introducirse proteasas o bebidas carbonatadas en la misma en un intento por destaparla. La alimentación por yeyunostomía reduce el riesgo de aspiración y ayuda a mantener el estado nutricional durante los periodos de ingesta oral inadecuada. Se recomienda el uso de fórmulas comerciales completas, que no son caras. Para los pacientes que tienen incapacidad más permanente que impedirá la ingesta oral adecuada puede ser preferible realizar una gastrostomía (GEP o gastrostomía de Stamm por cirugía). Esta reduce las complicaciones GI de la alimentación al contar con la capacidad de reservorio y mezcla del estómago.

Los pacientes debilitados han sido alimentados durante muchos años por sondas de alimentación enteral. Las ventajas del programa de nutrición en casa son paralelos a los programas hospitalarios: menos costo, facilidad de administración y menos complicaciones.

Farmacoterapia nutricional

El papel de la administración de nutrición enteral y parenteral ha evolucionado desde el mantenimiento de un balance de energía y nitrógeno positivo hasta el uso de nutrientes para modular el metabolismo tisular y la función de órganos y sistemas. Esta nueva función se conoce como farmacoterapia nutricional. Al igual que otras formas de tratamiento adyuvante, la farmacoterapia nutricional suele ser una modalidad terapéutica con objetivos múltiples. Por ejemplo, una forma de farmacoterapia nutricional, la inmunonutrición, emplea combinaciones de aminoácidos específicos, ácidos grasos y, en algunas fórmulas enterales, nucleótidos. Otra forma, la llamada de rehabilitación intestinal, usa un aminoácido (glutamina) en combinación con hormona del crecimiento y una dieta modificada. La inclusión de un nutriente específico como parte de un plan de farmacoterapia nutricional se basa en estudios clínicos o, con más frecuencia, en la extrapolación de observaciones experimentales.

A continuación se analizará la función de cada uno de los nutrientes empleados, su propósito en la farmacoterapia nutricional, con énfasis en las características químicas, efectos fisiológicos y formas para su administración exógena, así como, si existen disponibles, los datos clínicos que apoyan su uso para ese fin.

AMINOACIDOS DE CADENA RAMIFICADA

Los AACR (leucina, isoleucina y valina) son únicos entre los aminoácidos porque sufren muy poco, si es que algún, metabolismo en el hígado. En lugar de ello, la mayoría de los AACR permanecen intactos hasta que llegan al tejido muscular, en donde aumentan la síntesis de proteínas en un 50 por ciento y disminuyen la degradación proteica en un 25 por ciento.²⁸ Estos efectos se atribuyen más a la leucina (y a su metabolito alfa-cetoisocaproato) que a la isoleucina o la valina, y alcanzan significado fisiológico solo durante el estrés o la lesión, motivo por el que la mayoría de los estudios que muestran que los AACR tienen efecto benéficos han sido realizados en animales o pacientes con respuesta séptica.

En los modelos experimentales de sepsis en primates, inducida por la administración de *Salmonella typhimurium* o *Streptococcus pneumoniae*, puede lograrse un balance positivo de nitrógeno solo si se administra glucosa en dosis altas (85 kcal/kg/día) y una fuente de nitrógeno con mezcla balanceada de aminoácidos (que contenga 24 por ciento de AACR). Sin embargo, si la fórmula se enriquece con 48 por ciento de AACR se logra la misma retención de nitrógeno con una ingesta mucho menor de glucosa (32 kcal/kg/día). Debido a la habitual intolerancia a la glucosa que ocurre en los pacientes con respuesta séptica este es un efecto muy adecuado.

En 1986 un grupo de expertos revisó varios estudios clínicos reportados a finales de los 70 y principios de los 80 en un taller de investigación patrocinado por la Sociedad Americana de Nutrición Parenteral y Enteral.²⁸ La principal conclusión del grupo fue que aunque se habían notado ciertos parámetros positivos en el metabolismo del nitrógeno al usar soluciones enriquecidas con AACR en los pacientes más graves, no se había demostrado un efecto importante en la evolución.

Pasó toda una década antes de que otro estudio evaluara este aspecto. En un trabajo prospectivo, aleatorio y multicéntrico realizado en UCI en España, 69 pacientes con respuesta séptica fueron distribuidos en forma aleatoria para recibir aminoácidos en dosis de 1.5 g/kg/día con 23 por ciento de AACR, 1.5 g/kg/día con 45 por ciento de AACR o 1.1 g/kg/día con 45 por ciento de AACR. Comparado con los pacientes que recibieron la solución estándar con AACR al 23 por ciento, los pacientes que recibieron solución con 45 por ciento de AACR, con cualquier ingesta de nitrógeno, tuvieron incremento significativo en los niveles de prealbúmina y proteína fijadora de retinol, así como menor mortalidad.²⁹

Por lo tanto, no existen datos que apoyen el uso de AACR en la práctica clínica, pero las indicaciones son muy específicas. Primero, los únicos pacientes que parecen beneficiarse con los suplementos de AACR son los que tienen sepsis y están graves; sin embargo, la mayoría de estos pacientes pueden tratarse con éxito con terapia nutricional convencional o incluso sin apoyo nutricional. Por lo tanto, la segunda indicación debe ser una necesidad clara de terapia nutricional (ver antes), aunado con uso sin éxito de las fórmulas

de aminoácidos convencionales, demostrado por niveles persistentemente bajos de proteínas séricas de vida media corta y un balance de nitrógeno negativo.

GLUTAMINA

La glutamina es el aminoácido más abundante en el organismo y parece ser el más versátil. La mayoría de la glutamina libre se sintetiza y almacena en el músculo esquelético, en donde su concentración es 30 veces mayor que en el plasma.³⁰ El músculo esquelético libera glutamina para su transporte al intestino, las células inmunológicas y los riñones. Las células del intestino y las del sistema inmunológico proliferan con rapidez y la glutamina actúa como la fuente principal de energía y como precursor biosintético. Uno de los compuestos derivados de la glutamina es el glutatión, un tripéptido (glutamato-cisteineglicina) con potentes efectos antioxidantes. Por último, la glutamina participa en la regulación ácido-base por medio de la liberación de amoníaco, que se combina con H^+ para formar NH_4^+ y se pierde en la orina.

El catabolismo inducido por una lesión mayor, cirugía, sepsis o quemaduras causa mayor liberación de glutamina por el músculo esquelético. Esta llegada de glutamina hacia la circulación se asocia con mayor captación y consumo por el intestino, el sistema inmune, el hígado y los riñones. El efecto neto es una caída profunda en las reservas intracelulares musculares de glutamina. Esta deficiencia excede a cualquier otra deficiencia de aminoácidos y persiste incluso cuando las reservas de todos los demás aminoácidos se han repletado.³¹

Las fórmulas estándar de aminoácidos incluyen todos los aminoácidos esenciales y la mayoría de los no esenciales. Durante mucho tiempo se excluyó a la glutamina de las fórmulas parenterales por su inestabilidad en las soluciones acuosas. En las primeras fórmulas, la glutamina que permanecía en la solución por un periodo largo de tiempo sufría transformación espontánea a un compuesto cíclico denominado piroglutamato, que podía causar neurotoxicidad. Al contar con más conocimiento sobre los beneficios potenciales de la glutamina la industria farmacéutica comenzó a desarrollar maneras para mantener la glutamina estable en solución acuosa. Por ejemplo, el Glamin (Pharmacia & Upjohn, Suecia), una fórmula de aminoácidos disponible ya en el comercio en Europa, incluye el dipéptido glicil-L-glutamina, que se hidroliza con facilidad a glutamina libre en el plasma y los tejidos.

Se han publicado varios estudios clínicos sobre suplementos de fórmulas parenterales con glutamina. Los resultados más significativos se han reportado en pacientes sometidos a trasplante de médula ósea y en enfermos con síndrome de intestino corto. El primer estudio aleatorio, controlado y doble ciego que investigó los efectos de la glutamina sobre los parámetros metabólicos y la evolución clínica en pacientes sometidos a trasplante de médula ósea se publicó en 1992.³² Un total de 45 adultos recibieron trasplantes de médula ósea alogénicos por neoplasias hematológicas y fueron seleccionados en forma aleatoria para recibir L-glutamina, 0.57 g/kg/día, o una fórmula estándar isonitrogenada sin glutamina por un promedio de 4 semanas después de la cirugía. Los pacientes que recibieron la fórmula con glutamina tuvieron mejor balance nitrogenado que el grupo control (-1.4 g/día contra -4.2 g/día). Aún más importante fue que también tuvieron menor incidencia de colonización microbiana e infección clínica, así como menor estancia hospitalaria. Estos datos fueron confirmados después por un grupo diferente de investigadores.³³

Una de las condiciones patológicas posoperatorias más complejas es el síndrome de intestino corto, que se desarrolla después de la resección masiva del intestino delgado. Por fortuna, el advenimiento de la nutrición parenteral ha mejorado la supervivencia en muchos pacientes con esta condición, que antes hubieran fallecido de deshidratación y desnutrición. Sin embargo, también ha creado dependencia a este tratamiento, que a largo plazo puede asociarse con complicaciones graves. Por este motivo, muchos cirujanos buscan la manera de aumentar la capacidad de absorción intestinal de los pacientes de modo que pueda eliminarse o disminuirse la necesidad de nutrición parenteral. Al conocer más sobre la función de la glutamina, la fibra en la dieta, los ácidos grasos de cadena corta y los factores de crecimiento en el proceso de adaptación intestinal, los investigadores han diseñado estudios clínicos con objeto de evaluar los efectos de estas sustancias en los pacientes con síndrome de intestino corto.

Después de un estudio piloto que incluyó a 8 pacientes con síndrome de intestino corto, un grupo de investigadores realizó un estudio controlado de 31 pacientes con este síndrome que recibieron hormona del crecimiento humana recombinante, 0.14 mg/kg/día, glutamina, 0.45 a 0.63 g/kg/día y una dieta alta en carbohidratos y baja en grasas.^{34,35} Los criterios de inclusión fueron (1) existencia de todo el colon más un mínimo de 50 cm de intestino delgado o ausencia de colon con un mínimo de 100 cm de intestino delgado y (2) necesidad previa de nutrición parenteral a largo plazo. Para el final de la tercera semana de tratamiento existió mejoría significativa en la absorción de nutrientes y líquidos y, como resultado, se suspendió la nutrición parenteral en el 40 por ciento de los pacientes. Después de un periodo prolongado de vigilancia (6 años) y de la inclusión de más pacientes (87), este esquema de rehabilitación intestinal permitió suspender la nutrición parenteral en el 52 por ciento de los pacientes y disminuir los requerimientos de la misma en un 38 por ciento adicional.³⁶ Otro grupo de investigadores que empleó un protocolo semejante encontró solo discreta mejoría en la asimilación de electrolitos y ningún cambio en la morfología intestinal o la absorción de nutrientes.³⁷ Aunque estos estudios no definen qué tan eficaz es el esquema de rehabilitación intestinal, si originan preguntas importantes, en especial, cómo debe programarse la administración de estas sustancias y si se requiere un estudio multicéntrico.³⁸

Todos los estudios mencionados se realizaron de acuerdo con protocolos de investigación que usaron L-glutamina, que no es práctica para uso IV. Como se mencionó, en la actualidad se dispone en el comercio (en Europa) de glutamina en forma de dipéptido, que es estable en solución acuosa. Un estudio de 1998 evaluó el uso del dipéptido glicil-L-glutamina, 0.3 g/kg/día, en 28 pacientes sometidos a cirugía abdominal electiva.³⁹ Durante un periodo de 5 días el balance promedio acumulado de nitrógeno fue significativamente mejor con los suplementos de glutamina que sin ellos (-7g/día contra -23 g/día). La función inmunológica, determinada por las cuentas de linfocitos y la generación de cisteinil leucotrienos por los polimorfonucleares, también mejoró. Además, la estancia hospitalaria fue 6.2 días más corta para el grupo que recibió glutamina. Los investigadores concluyeron que la administración de glutamina como dipéptido glicil-L-glutamina parece ser seguro y eficaz.

Las indicaciones precisas para los suplementos de glutamina no se han determinado. No existe duda respecto a los beneficios de la administración de glutamina después del trasplante de médula ósea. Los autores consideran que es seguro suponer que los suplementos con glutamina, cuando están disponibles, son adecuados para pacientes quirúrgicos bajo estrés, en especial si están inmunosuprimidos. Se requieren más investigaciones antes de que pueda recomendarse su mayor uso para aumentar la absorción intestinal.

ARGININA

La arginina es un aminoácido rico en nitrógeno que se considera semiesencial porque es necesario para el crecimiento.⁴⁰ El efecto de la arginina sobre el crecimiento parece estar mediado por su papel en la síntesis de poliaminas y ácidos nucleicos. Además, la arginina es un secretagogo potente de hormona del crecimiento, insulina, glucagon, prolactina y somatostatina. Cuando el efecto secretagogo de la arginina es abolido por la hipofisectomía, el efecto estimulador sobre la cicatrización de las heridas se pierde. La dieta con suplemento de arginina tiene efecto timotrópicos y aumenta la respuesta de los linfocitos tímicos a mitógenos en ratas.⁴¹ Ocurre una respuesta semejante en células mononucleares de sangre periférica de voluntarios sanos⁴² y en pacientes posoperados,⁴³ que se evidencia por una mayor respuesta a concanavalina A y fitohemaglutinina.

La arginina aumenta la inmunidad celular, según lo demuestra un aumento en la respuesta de hipersensibilidad tardía en animales con quemaduras.⁴⁴ Los suplementos dietéticos con arginina mejoran la respuesta a dinitrofluorobenceno (DNFB) y aumentan la supervivencia de cobayos con quemaduras del 30 por ciento de la superficie corporal. Sin embargo, en un modelo de peritonitis aguda en cobayos, los suplementos de arginina no mejoraron la respuesta o la supervivencia al DNFB.⁴⁵

Los suplementos de arginina tienen también propiedades antitumorales.⁴⁶ La inhibición del crecimiento tumoral inducido por suplementos de arginina se asocia con aumento en los niveles de monofosfato cíclico de adenosina en el tumor y disminución en la actividad de descarboxilasa de ornitina.⁴⁷ Se desconoce el mecanismo de acción exacto de la arginina sobre el tumor, pero parece

ser doble: inmunomodulación inespecífica y aumento de la respuesta a las linfocinas inmunorreguladoras. De acuerdo con esta hipótesis se han investigado los suplementos de arginina como agente inmunoterapéutico para aumentar el efecto de la interleucina-2 (IL-2).⁴⁸ Cuando se compara con la glicina, la arginina redujo el crecimiento e injerto tumoral y prolongó la supervivencia en un modelo de neuroblastoma murino tratado con IL-2.

Las evidencias experimentales disponibles en la actualidad demuestran un papel fisiológico en los animales en crecimiento y un beneficio terapéutico en los estados postraumáticos, quemaduras y cáncer. En la actualidad se dispone ya en los Estados Unidos de una nueva fórmula enteral que incluye arginina combinada con aceite de pescado y ARN [ver adelante, Ácidos grasos].

NUCLEOTIDOS

Las purinas y las pirimidinas son precursoras del ADN y del ARN, esenciales para la proliferación celular. Las purinas y las pirimidinas se sintetizan por el hígado de novo a partir de aminoácidos y se reutilizan por vías de ahorro. La reducción de los nucleótidos de la dieta causa supresión de las respuestas celulares inmunes y prolongación de la supervivencia de los injertos.⁴⁹ El mecanismo de inmunosupresión asociado con la restricción de nucleótidos parece consistir en la incapacidad de las células T para sufrir blastogénesis. Los suplementos dietéticos que contienen ARN o uracilo (pero no adenina) mantienen la resistencia a la infección por *C. albicans* o *S. aureus* en roedores.^{50,51} Por lo tanto, la respuesta inmune no aumenta cuando se compara con la dieta estándar control.

Con base en el efecto inmunosupresor de la restricción de nucleótidos en la dieta se ha postulado que la administración de los mismos podría tener un efecto inmunostimulador. Esta teoría se ha evaluado en estudios en los que se ha empleado una fórmula de ARN-aceite de pescado-arginina, que en la actualidad ya está disponible [ver adelante, Ácidos grasos].

ACIDOS GRASOS

Los ácidos grasos que se encuentran en la circulación sistémica pueden usarse en dos formas: como combustible para almacenarse y oxidarse según lo requiera el organismo, y como precursores de otros compuestos esenciales, como eicosanoides (prostaglandinas, leucotrienos y tromboxanos). Los eicosanoides son compuestos de 20 carbonos derivados de ácidos grasos esenciales. Funcionan como compuestos reguladores en varios procesos fisiológicos, como la respuesta inmunológica. Aunque los organismos pueden oxidar otros compuestos para satisfacer sus necesidades calóricas, los ácidos grasos son esenciales en cantidades mínimas como precursores para la síntesis de eicosanoides.

Los ácidos grasos se clasifican de diferentes maneras. Una clasificación se basa en la longitud de la cadena: corta (dos a cinco carbonos), media (seis a 11 carbonos) y larga (12 a 26 carbonos). Otra clasificación se basa en la presencia de enlaces dobles en la cadena de carbono: los que tienen enlaces dobles se denominan no saturados y se clasifican como ácidos grasos monoinsaturados o polinsaturados (AGPI), dependiendo del número de enlaces dobles. Otra clasificación que ha aumentado en popularidad es la clasificación omega, que indica el sitio en el que se localiza el primer enlace doble cuando se cuentan los carbonos desde el extremo no carboxilo de la cadena (v.gr., omega-3, omega-6, omega-9).

Los humanos pueden sintetizar sólo ácidos grasos con doble cadena en la posición 7 (contando desde el extremo no carboxilo hacia el extremo carboxilo). Por lo tanto, los ácidos grasos con enlaces dobles en la posición 6 o posición 3 deben obtenerse de una fuente exógena. Debido a que los humanos pueden alargar y desnaturalizar el ácido linoleico y el ácido alfa-linoleico para producir los AGPI omega-6 y omega-3 restantes, éstos se consideran ácidos grasos esenciales. Los requerimientos de AGPI omega-6 exceden los requerimientos de los omega-3 en una relación de alrededor de 5:1.

Los AGPI de la serie omega-6 son abundantes en los aceites vegetales, como el aceite de maíz y el aceite de soya, y los AGPI de la

serie omega-3 abundan en los aceites de pescado. Otros aceites ricos en AGPI omega-3 son los aceites de semillas, como el aceite de pasa de Corinto negra y el aceite de canola (que deriva de semillas maduras y se modifica en forma genética para optimizar la composición de ácidos grasos).

La disponibilidad de AGPI de 20 carbonos, el ácido araquidónico en la serie omega-6 y el ácido eicosapentaenoico en la serie omega-3) es el factor determinante de la síntesis de eicosanoides. Existen dos vías metabólicas principales para la síntesis de los eicosanoides. La vía de la cicloxigenasa causa producción de prostanooides. Cuando los prostanooides contienen dos enlaces dobles en la cadena lateral de carbono, también se denominan productos dienoicos. Entre éstos se incluyen la prostaglandina E2 (PGE2), la prostaglandina D2 (PGD2), la prostaglandina F2 (PGF2), la prostaglandina I2 (PGI2, también conocida como prostaciclina) y el tromboxano A2 (TXA2). La vía de la lipoxigenasa forma productos trienoicos (con tres enlaces dobles en la cadena lateral de carbono), como el tromboxano A3 (TXA3) y prostaglandina I3 (PGI3). Todas las células nucleadas, con excepción de los linfocitos, pueden sintetizar eicosanoides. Las plaquetas son la principal fuente de tromboxanos y los leucocitos producen principalmente leucotrienos. Las prostaglandinas tienen varios efectos sobre el tono de los vasos sanguíneos y la agregación plaquetaria. Los leucotrienos promueven la migración (quimiotaxis) y degranulación leucocitarias, la liberación de enzimas lisosómicas y la producción de superóxidos.

Las células obtienen ácidos araquidónico y ácido eicosapentaenoico de la degradación de los fosfolípidos por la fosfolipasa A2 y la fosfolipasa C, o por elongación y desaturación del ácido linoleico y el ácido alfa-linoleico. Las células inmunes maduras, como los monocitos, macrófagos, linfocitos y células polimorfonucleares, no tienen delta-6 desaturasa, la enzima que limita la velocidad de transformación de los AGPI de 18 carbonos a AGPI de 20 carbonos. Por lo tanto, la disponibilidad de precursores para la síntesis de eicosanoides en las células inmunes depende en mucho de su composición lipídica. Debido a que la ingesta de lípidos influye en la composición de lípidos de las células inmunes, el tipo de AGPI ingeridos puede influir en la respuesta inmunológica. Los eicosanoides, en especial la PGE2 y los productos de la lipoxigenasa leucotrieno B4 (LTB4), ácido 5-hidroxeicosatetraenoico (5-HETE) y ácido 15-hidroxeicosatetraenoico (15-HETE) son inmunomoduladores, y cuando se producen en exceso (como en los estados postraumáticos), suelen ser inmunosupresores.⁵² Los suplementos de la dieta con AGPI omega-3 han mejorado la supervivencia del choque endotóxico en cobayos.⁵³ La menor ingesta de AGPI omega-6 parece ser tan importante como el enriquecimiento con AGPI omega-3. Cuando se estudian animales con deficiencia de ácido linoleico, tienen una mortalidad de sólo el 24 por ciento después de la administración de endotoxina. Sin embargo, la mortalidad alcanza el 100 por ciento cuando se administra ácido araquidónico 2 días antes de la endotoxina.⁵⁴ Se han reportado resultados semejantes en cobayos que se recuperan de quemaduras del 30 por ciento de la superficie corporal.⁵⁵ Cuando se compara con animales alimentados con aceite de girasol (con 74 por ciento de ácido linoleico) o ácido linoleico solo, los animales alimentados con aceite de pescado tienen menor pérdida de peso, mejor masa musculoesquelética, menor consumo metabólico de energía, mejores respuestas inmunológicas mediadas por células, mejores índices de opsonización, mayor peso esplénico, menor peso suprarrenal, mayores niveles de transferrina en suero y menores niveles séricos de C3.

En conclusión, la mayor ingesta de AGPI omega-6 (v.gr., ácido linoleico), se asocia con aumento en la síntesis de PGE2, que es inmunosupresora. Parece prudente reducir la ingesta de AGPI omega-6 en los pacientes inmunosuprimidos o en estado postraumático. Los suplementos dietéticos con AGPI omega-3 se asocian con incorporación del ácido eicosapentaenoico en los leucocitos y con la reducción concomitante en la incorporación de ácido araquidónico. Cuando estas células se exponen a algún reto existe una producción significativamente menor de LTB4, que exacerba las respuestas inmunes no deseadas como las observadas en los traumatismos y las enfermedades autoinmunes. Las fórmulas de nutrición parenteral deben incluir AGPI omega-3, aunque aún no se determina la cantidad exacta de AGPI omega-3 y la relación precisa entre los AGPI omega-6 a omega-3.

Las emulsiones de grasa disponibles para uso IV en los Estados Unidos están elaboradas con triglicéridos de cadena larga derivados de aceite de soya o de aceite de soya y girasol. Todos los ácidos grasos en los TCL están en forma de AGPI, que incluyen los ácidos grasos esenciales (i.e., linoleico y linolénico). Como ya se mencionó, el exceso de AGPI omega-6 puede tener un efecto

inmunosupresor. La administración intravenosa de TCL en emulsión intravenosa es eliminada en parte a través del sistema reticuloendotelial (SRE). Cuando estas emulsiones se usan como fuente de calorías, pueden impedir la capacidad del SRE para eliminar bacterias si se administran con excesiva rapidez o en demasiada cantidad. Aún más, los AGPI en las emulsiones de TCL requieren de transporte mediado por carnitina para cruzar la membrana mitocondrial para su oxidación. La carnitina es una amina cuaternaria derivada de dos aminoácidos esenciales, la lisina y la metionina. Durante la sepsis, la excreción urinaria de carnitina libre aumenta en forma significativa y los niveles plasmáticos de acilcarnitina disminuyen. Una manera de evitar estos problemas es con el uso de emulsiones que contienen TCM.

Las emulsiones que contienen TCM se han usado por mucho tiempo en la nutrición enteral por sus ventajas de absorción sobre las emulsiones que contienen TCL: mientras que los TCL se absorben por el sistema lácteo y linfático, los TCM se absorben por el sistema porta. Los TCM se obtienen de aceite de coco y contienen ácidos grasos saturados (con predominio del ácido octanoico). Debido a que los TCM son menores que los TCL, son más hidrosolubles, se unen poco a la albúmina y difunden con más facilidad a los diversos compartimientos corporales.

Se han publicado varios reportes sobre el uso de emulsiones de grasa con TCM por vía intravenosa. Un estudio evaluó el efecto de una emulsión de 75 por ciento de TCM y 25 por ciento de TCL sobre la función del SRE demostrada por depuración de azufre coloidal marcado con Tc99m (Tc-SC). La depuración de Tc-SC fue significativamente mayor después de 3 días de administración de TCM/TCL que después de 3 días de administración de TCL.⁵⁶ Otro estudio investigó los efectos metabólicos de las emulsiones que contienen TCM en pacientes quirúrgicos.⁵⁷ El principal hallazgo de este estudio fue la aparición de beta-hidroxibutirato asociada a la infusión de la emulsión de TCM, lo que indicó un efecto cetogénico. Se observó también una tendencia hacia un mejor balance nitrogenado, pero ésta no fue estadísticamente significativa.

Otra característica de las emulsiones de grasa que es útil en los pacientes hospitalizados, en especial en los quirúrgicos, es el efecto saludable de los ácidos omega-3 sobre la respuesta inmunológica. En la actualidad existe una dieta en los Estados Unidos que contiene aceite de pescado además de arginina y ARN. Esta dieta fue probada en un estudio de 1992 en pacientes posoperados sometidos a cirugía por neoplasias del tubo digestivo alto.³ Se seleccionó en forma aleatoria un total de 85 pacientes para recibir una dieta experimental o una fórmula estándar. Los pacientes que recibieron la dieta experimental tenían mejor balance nitrogenado (-2.2g/día contra -6.6 g/día) y mejor mitogénesis de linfocitos in vivo. Las infecciones y las complicaciones en la herida fueron también menores en el grupo experimental (11 por ciento contra 37 por ciento) y la estancia hospitalaria fue más corta (15.8 contra 20.2 días).

La dieta experimental se probó después en un estudio aleatorio y doble ciego en el que se incluyeron 325 pacientes de ocho diferentes hospitales.⁵⁸ Los criterios de inclusión fueron (1) ingreso a la UCI como resultado del traumatismo, operación o sepsis y (2) una calificación APACHE II (Evaluación de la Fisiología Aguda y de la Salud Crónica) de 10 o mayor o una calificación en el Sistema de Intervención Terapéutica de 20 o más. Los pacientes iniciaron alimentación enteral a las 48 horas de su ingreso con fórmula experimental (N=68) o con fórmula estándar (N=15). El grupo que recibió la fórmula experimental tuvo niveles en plasma significativamente más altos de arginina, ornitina, ácido eicosapentaenoico y ácido docosahexaenoico, con una reducción concomitante en los niveles de ácido linoleico. La estancia hospitalaria fue significativamente más corta en varios subgrupos (incluyendo pacientes que recibieron más de una cierta cantidad de fórmula y pacientes en estado séptico) en asociación con reducción significativa en la incidencia de infecciones adquiridas.

En resumen, los ácidos grasos específicos tienen un uso potencial importante en la farmacoterapia nutricional. Los ácidos grasos omega-6 son inmunosupresores potenciales, mientras que los ácidos grasos omega-3 pueden ser inmunoestimuladores. En los Estados Unidos las únicas emulsiones disponibles en el comercio para uso IV están elaboradas de TCL que contiene ácidos grasos omega-6. Los TCM ofrecen algunas ventajas metabólicas sobre los TCL y obvian los efectos adversos causados por un exceso de ácidos grasos omega-6. Las dietas enterales que contienen ácidos grasos omega-3 parecen ser adecuadas para pacientes con

estrés quirúrgico, en especial los que están inmunosuprimidos como resultado del tratamiento antineoplásico.

Información adicional

Puede obtenerse información adicional en la Sociedad Americana Nutrición Parenteral y Enteral (<http://www.clinnutr.org>), la Sociedad Americana de Nutrición Clínica (<http://www.faseb.org/ascn>) y la Asociación Americana de Gastroenterología (<http://www.gastro.org>).

Bibliografía

1. Ziegler TR, Gatzert C, Wilmore DW: Strategies for attenuating protein-catabolic responses in the critically ill. *Annu Rev Med* 45:459, 1994
2. Wilmore DW, Souba WW: Diet and nutrition in the care of the patient with surgery, trauma, and sepsis. *Modern Nutrition in Health and Disease*. Shils ME, Young VR, Eds. Lea & Febiger, Philadelphia, 1988, p 1306
3. Warnold I, Lundholm K: Clinical significance of preoperative nutritional status in 215 non-cancer patients. *Ann Surg* 199:299, 1984
4. Spurr GB, Marac-Nieto M, Lotero H, et al: Comparisons of body fat estimated from total body weight and skinfold thicknesses of undernourished men. *Am J Clin Nutr* 34:1944, 1981
5. Forse RA, Shizgal HM: The assessment of malnutrition. *Surgery* 88:17, 1980
6. Sheng HP, Huggins RA: A review of body composition studies with emphasis on total body water and fat. *Am J Clin Nutr* 32:630, 1979
7. Cohn SH, Vaswani AN, Yasumura S, et al: Assessment of cellular mass and lean body mass by noninvasive nuclear techniques. *J Lab Clin Med* 105:305, 1985
8. Lukaski HC: Methods for the assessment of human body composition: traditional and new. *Am J Clin Nutr* 46:537, 1987
9. Jeejeebhoy KN, Baker JP, Wolman SL, et al: Critical evaluation of the role of clinical assessment and body composition studies in patients with malnutrition and after total parenteral nutrition. *Am J Clin Nutr* 35(suppl 5):1117, 1982
10. Rombeau JL, Rolandelli RH, Wilmore DW: Nutritional support. *Scientific American Surgery*, Vol 1. Wilmore DW, Cheung LY, Harken AH, et al, Eds. Scientific American, New York, 1989, Sect II, Chapter 10, p 3
11. Streat SJ, Beddoe AH, Hill GL: Aggressive nutritional support does not prevent protein loss despite fat gain in septic intensive care patients. *J Trauma* 27:262, 1987
12. Warnold I, Eden E, Lundholm K: The inefficiency of total parenteral nutrition to stimulate protein synthesis in moderately malnourished patients. *Ann Surg* 208:143, 1988
13. Miles AA, Khimji PL, Maskell J: The variable response of bacteria to excess ferric iron in host tissues. *J Med Microbiol* 12:17, 1979
14. Solomons NW, Rosenberg IH, Sandstead HH, et al: Zinc deficiency in Crohn's disease. *Digestion* 16:87, 1977

15. Levander OA, Burk RF: A.S.P.E.N. research workshop on selenium in clinical nutrition. JPEN 10:545, 1986
16. McGee CD, Ostro MJ, Kurian R, et al: Vitamin E and selenium status of patients receiving short-term total parenteral nutrition. Am J Clin Nutr 42:432, 1985
17. Fleming CR: Trace element metabolism in adult patients requiring total parenteral nutrition. Am J Clin Nutr 49:573, 1989
18. Solomons NW: Zinc and copper in human nutrition. Nutrition in the 1980's: Constraints on Our Knowledge. Alan Liss, New York, 1981, p 99
19. Jeejeebhoy KN, Chu RC, Marliss EB, et al: Chromium deficiency, glucose intolerance, and neuropathy reversed by chromium supplementation, in a patient receiving long-term total parenteral nutrition. Am J Clin Nutr 30:531, 1977
20. Leach RM, Muenster AM, Wein EM: Studies on the role of manganese in bone formation: II. Effect upon chondroitin sulfate synthesis in chick epiphyseal cartilage. Arch Biochem Biophys 133:22, 1969
21. Johnson RA, Baker SS, Fallon JT, et al: An Occidental case of cardiomyopathy and selenium deficiency. N Engl J Med 304:1210, 1981
22. Berger MM, Cavadini C, Chiolerio R, et al: Influence of large intakes of trace elements on recovery after major burns. Nutrition 10:327, 1994
23. McClain C, Soutor C, Zieve L: Zinc deficiency: a complication of Crohn's disease. Gastroenterology 78:272, 1980
24. American Medical Association Department of Foods and Nutrition: Multivitamin preparation for parenteral use. A statement by the nutrition advisory group. JPEN J Parenter Enteral Nutr 3:258, 1979
25. Hong RW, Rounds JD, Helton WS, et al: Glutamine preserves liver glutathione after lethal hepatic injury. Ann Surg 215:114, 1992
26. Fusi S, Kupper TS, Green DR, et al: Reversal of postburn immunosuppression by the administration of vitamin A. Surgery 96:330, 1984
27. Levenson SM, Gruber CA, Rettura G, et al: Supplemental vitamin A prevents the acute radiation-induced defect in wound healing. Ann Surg 200:494, 1984
28. Watson RR, Prabhala RH, Plezia PM, et al: Effect of b-carotene on lymphocyte subpopulations in elderly humans: evidence for a dose-response relationship. Am J Clin Nutr 53:90, 1991
29. Maderazo EG, Woronick CL, Hickingbotham N, et al: A randomized trial of replacement antioxidant vitamin therapy for neutrophil locomotory dysfunction in blunt trauma. J Trauma 31:1142, 1991
30. Haberal M, Hamaloglu E, Bora S, et al: The effects of vitamin E on immune regulation after thermal injury. Burns 14:388, 1988
31. Penn ND, Purkins L, Kelleher J, et al: The effect of dietary supplementation with vitamins A, C and E on cell-mediated immune function in elderly long-stay patients: a randomized controlled trial. Age Ageing 20:169, 1991
32. Chandra RK: Effect of vitamin and trace-element supplementation on immune responses and infection in elderly subjects. Lancet 340:1124, 1992
33. American Society for Parenteral and Enteral Nutrition Board of Directors: Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric patients. JPEN J Parenter Enteral Nutr 17(suppl):1SA, 1993

34. Kudsk KA, Croce MA, Fabian TC, et al: Enteral versus parenteral feeding: effects on septic morbidity after blunt and penetrating abdominal trauma. *Ann Surg* 215:503, 1992
35. Moore FA, Feliciano DV, Andrassy RJ, et al: Early enteral feeding, compared with parenteral, reduces postoperative septic complications: the results of a meta-analysis. *Ann Surg* 216:172, 1992
36. Kelly TW, Patrick MR, Hillman KM: Study of diarrhea in critically ill patients. *Crit Care Med* 11:7, 1983
37. Maki DG, Cobb L, Garman JK, et al: An attachable silver-impregnated cuff for prevention of infection with central venous catheters: a prospective randomized multicenter trial. *Am J Med* 85:307, 1988
38. Maki DG, Weise CE, Sarafin HW: A semiquantitative culture method for identifying intravenous-catheter-related infection. *N Engl J Med* 296:1305, 1977
39. Krog MP, Ekblom A, Nystrom-Rosander C, et al: Central venous catheters in acute blood malignancies. *Cancer* 59:1358, 1987
40. Harvey MP, Trent RJ, Joshua DE, et al: Complications associated with indwelling venous Hickman catheters in patients with hematological disorders. *Aust N Z J Med* 16:211, 1986
41. Dugdale DC, Ramsey PG: *Staphylococcus aureus* bacteremia in patients with Hickman catheters. *Am J Med* 89:137, 1990
42. Freeman J, Goldmann DA, Smith NE, et al: Association of intravenous lipid emulsion and coagulase-negative staphylococcal bacteremia in neonatal intensive care units. *N Engl J Med* 323:301, 1990
43. Klein JO: From harmless commensal to invasive pathogen-coagulase-negative staphylococci (editorial). *N Engl J Med* 323:339, 1990
44. Patrick CC: Coagulase-negative staphylococci: pathogens with increasing clinical significance. *J Pediatr* 116:497, 1990
45. Galambos JT, Hersh T, Fulenwider JT, et al: Hyperalimentation in alcoholic hepatitis. *Am J Gastroenterol* 72:535, 1979
46. Buse MG, Reid SS: Leucine: a possible regulator of protein turnover in muscle. *J Clin Invest* 56:1250, 1975
47. Naylor CD, O'Rourke K, Detsky AS, et al: Parenteral nutrition with branched-chain amino acids in hepatic encephalopathy: a meta-analysis. *Gastroenterology* 97:1033, 1989
48. McGhee A, Henderson JM, Millikan WJ Jr, et al: Comparison of the effects of hepatic-aid and a casein modular diet on encephalopathy, plasma amino acids and nitrogen balance in cirrhotic patients. *Ann Surg* 197:288, 1983
49. Askanazi J, Rosenbaum SH, Hyman AI, et al: Respiratory changes induced by the large glucose loads of total parenteral nutrition. *JAMA* 243:1444, 1980
50. Shamberger RC, Pizzo PA, Goodgame JT Jr, et al: The effect of total parenteral nutrition on chemotherapy-induced myelosuppression: a randomized study. *Am J Med* 74:40, 1983
51. Detsky AS, Baker JP, O'Rourke K, et al: Perioperative parenteral nutrition: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 107:195, 1987
52. The Veterans Affairs Total Parenteral Nutrition Cooperative Study Group: Perioperative total parenteral nutrition in surgical patients. *N Engl J Med* 325:525, 1991
53. Muller JM, Brenner U, Dienst C, et al: Perioperative parenteral feeding in patients with gastrointestinal carcinoma. *Lancet* 1:68, 1982

54. Daly JM, Massar E, Giacco G, et al: Parenteral nutrition in esophageal cancer patients. *Ann Surg* 196:203, 1982
55. Shukla HS, Rao RR, Banu N, et al: Enteral hyperalimentation in malnourished surgical patients. *Indian J Med Res* 80:339, 1984
56. Foschi D, Cavagna G, Callioni F, et al: Hyperalimentation of jaundiced patients on percutaneous transhepatic biliary drainage. *Br J Surg* 73:716, 1986
57. Ryan JA Jr, Page CP, Babcock L: Early postoperative jejunal feeding of elemental diet in gastrointestinal surgery. *Am Surg* 47:393, 1981
58. Sagar S, Harland P, Shields R: Early postoperative feeding with elemental diet. *Br Med J* 1:293, 1979
59. Smith RC, Hartemink RJ, Hollinshead JW, et al: Fine bore jejunostomy feeding following major abdominal surgery: a controlled randomized clinical trial. *Br J Surg* 72:458, 1985
60. Collins JP, Oxby CB, Hill GL: Intravenous amino acids and intravenous hyperalimentation as protein-sparing therapy after major surgery: a controlled clinical trial. *Lancet* 1:788, 1978
61. Yamada N, Koyama H, Hioki K, et al: Effect of postoperative total parenteral nutrition (TPN) as an adjunct to gastrectomy for advanced gastric carcinoma. *Br J Surg* 70:267, 1983
62. Young CK, Smith RC, Hill GL: Effect of an elemental diet on body composition: a comparison with intravenous nutrition. *Gastroenterology* 77:652, 1979
63. Quayle AR, Mangnall D, Clark RG: A comparison of immediate post-operative enteral and parenteral nutrition in patients with gastric cancer. *Clin Nutr* 3:35, 1984
64. Muggia-Sullam M, Bower RH, Murphy RF, et al: Postoperative enteral versus parenteral nutritional support in gastrointestinal surgery: a matched prospective study. *Am J Surg* 149:106, 1985
65. Stehle P, Zander J, Mertes N, et al: Effect of parenteral glutamine peptide supplements on muscle glutamine loss and nitrogen balance after major surgery. *Lancet* 1:231, 1989
66. Hawang TL, O'Dwyer ST, Smith RJ, et al: Preservation of small bowel mucosa using glutamine-enriched parenteral nutrition. *Surg Forum* 37:56, 1986
67. Grant JP, Snyder PJ: Use of L-glutamine in total parenteral nutrition. *J Surg Res* 44:506, 1988
68. Ziegler TR: Use of growth hormone combined with nutritional support in a critical care unit. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 14:574, 1990
69. Horber FF, Haymond MW: Human growth hormone prevents the protein catabolic side effects of prednisone in humans. *J Clin Invest* 86:265, 1990
70. Ziegler TR, Smith RJ, Byrne TA, et al: Potential role of glutamine supplementation in nutrition support. *Clinical Nutrition* 12(suppl 1):S82, 1993
71. Ziegler TR: Growth hormone administration during nutritional support: what is to be gained? *New Horizons* 2:244, 1994
72. Manson JM, Wilmore DW: Positive nitrogen balance with human growth hormone and hypocaloric intravenous feeding. *Surgery* 100:188, 1986
73. Jiang ZM, He GZ, Zhang SY, et al: Low-dose growth hormone and hypocaloric nutrition attenuate the protein-catabolic response after major operation. *Ann Surg* 210:513, 1989

74. Borzola M, Cisternino M, Larizza D, et al: Natural killer activity and growth hormone deficiency. *Metabolism* 38:193, 1988
75. Crist DM, Kraner JC: Supplemental growth hormone increases the tumor cytotoxic activity of natural killer cells in healthy adults with normal growth hormone secretion. *Metabolism* 39:1320, 1990
76. Saxena QB, Saxena RK, Adler WH: Regulation of natural killer activity in vivo: III. Effect of hypophysectomy and growth hormone treatment on the natural killer activity of the mouse spleen cell population. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 67:169, 1982
77. Vara-Thorbeck R, Guerrero JA, Rosell J, et al: Exogenous growth hormone: effects on the catabolic response to surgically produced acute stress and on postoperative immune function. *World J Surg* 17:530, 1993
78. Ziegler TR, Rombeau JL, Young LS, et al: Recombinant human growth hormone enhances the metabolic efficacy of parenteral nutrition: a double-blind, randomized controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 74:865, 1992
79. Herndon DN, Barrow RE, Kunkel KR, et al: Effects of recombinant human growth hormone on donor-site healing in severely burned children. *Ann Surg* 212:424, 1990
80. Daughaday WH: Growth hormone: normal synthesis, secretion, control, and mechanisms of action. *Endocrinology*. DeGroot LJ, Besser GW, Cahill GL, Eds. WB Saunders Co, Philadelphia, 1989, p 318
81. Daly JM, Reynolds J, Thom A, et al: Immune and metabolic effects of arginine in the surgical patient. *Ann Surg* 208:512, 1988
82. Park KG, Hayes PD, Garlick PJ, et al: Stimulation of lymphocyte natural cytotoxicity by L-Lancet 337:645, 1991
83. Floyd JC, Fajans SS, Conn JW, et al: Stimulation of insulin secretion by amino acids. *J Clin Invest* 45:1487, 1966
84. Kirk SJ, Hurson M, Regan MC, et al: Arginine stimulates wound healing and immune function in elderly human beings. *Surgery* 114:155, 1993
85. Bower RH, Cerra FB, Bershadsky B, et al: Early enteral administration of a formula (Impact®) supplemented with arginine, nucleotides, and fish oil in intensive care unit patients: results of a multicenter, prospective, randomized, clinical trial. *Crit Care Med* 23:436, 1995
86. Hammarqvist F, Wernerman J, Ali R, et al: Addition of glutamine to total parenteral nutrition after elective abdominal surgery spares free glutamine in muscle, counteracts the fall in muscle protein synthesis, and improves nitrogen balance. *Ann Surg* 209:455, 1989
87. Wernerman J, Hammarqvist F, Ali MR, et al: Glutamine and ornithine- α -ketoglutarate but not branched-chain amino acids reduce the loss of muscle glutamine after surgical trauma. *Metabolism* 38(8 suppl 1):63, 1989
88. Ziegler TR, Benfell K, Smith RJ, et al: Safety and metabolic effects of L-glutamine administration in humans. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 14(suppl 4):137s, 1990
89. Jacobs DO, Evans DA, Mealy K, et al: Combined effects of glutamine and epidermal growth factor on the rat intestine. *Surgery* 104:358, 1988
90. Green DR, Faist E: Trauma and the immune response. *Immunol Today* 9:253, 1988
91. Moss NM, Jordan A, Rodrick ML, et al: Correlation between T-lymphocyte function and mortality from sepsis after burn injury. *Surg Forum* 37:93, 1986

92. Parry-Billings M, Evans J, Calder PC, et al: Does glutamine contribute to immunosuppression after major burns? *Lancet* 336:523, 1990
93. Ziegler TR, Young LS, Benfell K, et al: Clinical and metabolic efficacy of glutamine-supplemented parenteral nutrition after bone marrow transplantation: a randomized, double-blind, controlled study. *Ann Intern Med* 116:821, 1992
94. Tremel H, Kienle B, Weilemann LS, et al: Glutamine dipeptide-supplemented parenteral nutrition maintains intestinal function in the critically ill. *Gastroenterology* 107:1595, 1994
95. Schloerb PR, Amare M: Total parenteral nutrition with glutamine in bone marrow transplantation and other clinical applications (a randomized, double-blind study). *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 17:407, 1993
96. Byrne TA, Morrissey TB, Nattakom TV, et al: Growth hormone, glutamine and a modified diet enhance nutrient absorption in patients with severe short bowel syndrome. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 19:296, 1999

XIV TRASTORNOS DE LA MOTILIDAD GASTROINTESTINAL

DR. MICHAEL CAMILLERI

Los trastornos de motilidad del estómago, intestino delgado y colon se caracterizan por la presentación aguda, recurrente o crónica de síntomas de estasis o tránsito rápido en ausencia de cualquier obstrucción dentro de la luz del intestino o de enfermedad de la mucosa.^{1,2}

Los síndromes más comunes asociados con los trastornos de la motilidad son la dispepsia no ulcerosa,³ el síndrome de colon irritable, la constipación funcional,⁴ y la obstrucción a la defecación.⁵ La gastroparesia y la seudobstrucción intestinal crónica^{1,2} tienen una prevalencia mucho menor. Estos padecimientos son causados por un control neurológico o muscular alterado del intestino o por incoordinación en la dinámica de la defecación. Los trastornos de motilidad en ocasiones son causados por un proceso que influye en la innervación autonómica extrínseca del intestino o que infiltra el músculo liso gastrointestinal y los órganos extraintestinales, en especial la vejiga.^{1,2}

Fisiología

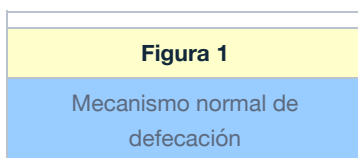
MOTILIDAD GÁSTRICA, DEL INTESTINO DELGADO Y DEL COLON

Las funciones motoras gastrointestinales (GI) se caracterizan por patrones diferentes de actividad en los periodos de ayuno y posprandiales. El periodo de ayuno se caracteriza por un fenómeno motor cíclico denominado el complejo motor de migración interdigestivo. En las personas sanas, ocurre alrededor de una vez cada 60 a 90 minutos y consiste en un periodo de quietud (fase I), un periodo de actividad de presión intermitente (fase II) y un frente de actividad durante el cual el estómago y el intestino delgado se contraen a su mayor frecuencia (fase III). Estas frecuencias alcanzan tres contracciones por minuto en el estómago y 11 o 12 contracciones por minuto en el intestino delgado proximal. El frente de actividad interdigestiva migra una distancia variable en el intestino delgado en dirección distal. Existe un gradiente en la frecuencia de las contracciones durante la fase III, de 11 o 12 por minuto en el duodeno hasta menor de cinco por minuto en el íleo. El intestino delgado distal también demuestra otro patrón motor característico (una contracción prolongada propagada o poder de contracción) que sirve para eliminar residuos del íleo al colon al transportar el bolo. En el periodo posprandial la actividad cíclica del ayuno es sustituida por contracciones irregulares y frecuentes en el estómago y las regiones del intestino delgado que están en contacto con el alimento. El contenido calórico de los alimentos es el principal determinante de la duración de este patrón denominado de alimentación. La máxima frecuencia de las contracciones es menor a la observada durante la fase III del complejo motor de migración interdigestivo. Después de los alimentos, los segmentos del intestino delgado que no están expuestos al bolo pueden mostrar el complejo interdigestivo. Por lo tanto, puede existir un patrón simultáneo de actividad interdigestiva en el intestino distal en un momento en que el intestino delgado proximal está en contacto con los alimentos intraluminales y responde con la actividad contractil irregular que caracteriza al patrón de alimentación.

Los alimentos sólidos y líquidos se vacían del estómago a diferentes velocidades. Los líquidos se vacían del estómago en forma exponencial en comparación con los nutrientes no líquidos, el estómago sano tiende a vaciarse de líquidos en un tiempo promedio de 20 minutos o menos. Por otro lado, los sólidos se retienen en un inicio en forma selectiva dentro del estómago hasta que las partículas han sido trituradas a un tamaño menor de 2 mm, punto en el cual pueden vaciarse en forma lineal desde el estómago. Por lo tanto, el vaciamiento gástrico de los sólidos consiste en un periodo inicial de retraso, seguido de por una fase de vaciamiento

gástrico más lineal posterior al retraso. El intestino delgado transporta sólidos y líquidos a aproximadamente la misma velocidad, aunque debido a que existe una separación de las dos fases en el estómago, es claro que los líquidos pueden llegar al colon antes que la primera parte de los alimentos sólidos. El vaciamiento ileal del quimo se caracteriza por transferencia del bolo.

El colon sirve como un reservorio para facilitar la absorción de líquidos, electrolitos y ácidos grasos de cadena corta producidos por el metabolismo bacteriano de carbohidratos no absorbidos. Esta función de reservorio se centra principalmente en las regiones del colon ascendente y transversal. El colon descendente funciona como un conducto, con tránsito relativamente rápido de heces al colon sigmoide, que actúa como un segundo reservorio. El vaciamiento de este último es controlado por el individuo. El proceso de defecación requiere de una maniobra de Valsalva para aumentar la presión intrabdominal, que se transmite al contenido rectal, y la relación del músculo puborrectal (o piso pélvico) y del esfínter anal externo,⁸ lo que requiere de varias condiciones coordinadas [ver figura 1]. Esto facilita la apertura o alineación del ángulo rectoanal y la expulsión de las heces. El control y función de las contracciones en el colon no se conoce por completo, algunas contracciones irregulares sirven para mezclar su contenido, mientras que las contracciones propagadas de gran amplitud (CPGA), que ocurren en promedio cuatro veces por día, se asocian en ocasiones con movimiento en masa de los residuos del colon y provocan la defecación. Después de la ingesta de por lo menos 500 kcal existe mayor propensión a que se desarrollen CPGA y a que el tono del colon (estado basal para la contractilidad) aumente.



CONTROL DE LAS FUNCIONES GI MOTORA Y SENSORIAL

La función motora del intestino depende de la contracción de las células musculares lisas y su integración y modulación por nervios entéricos y extrínsecos.^{1,2} La contracción del músculo liso se debe a la salida de iones que alteran el potencial eléctrico de la membrana celular. El sistema nervioso entérico (alrededor de 100 millones (10^8) neuronas organizadas en plexos ganglionares (siendo los principales el submucoso y el mientérico) está organizado en intrincados circuitos programados excitatorios e inhibitorios. Estos juegan un papel esencial en el control de la peristalsis y en el complejo motor de migración. Los nervios enterales también son importantes para mediar la sensación desde el intestino. La sensación visceral, como la sensación somática, está mediada por fibras A-delta, que responden a estímulos cortos y agudos, y fibras polimodales C no mielinizadas, que tienden a responder a estímulos más prolongados. Los últimos nervios miden el dolor, así como las respuestas autonómicas y emocionales que se observan con frecuencia en pacientes con enfermedades GI funcionales.⁶

El control neural extrínseco se subdivide en el flujo de salida parasimpático craneosacro y el aporte simpático toracolumbar. El flujo craneal tiene lugar principalmente a través del nervio vago, que aporta el control neural desde el estómago hasta el lado derecho del colon y a través del nervio sacro para el colon izquierdo. Las fibras simpáticas del tubo GI se originan de los niveles T5 a L1 de la porción intermedia lateral de la médula espinal. La alteración en cualquiera de estos mecanismos de control intrínseco o extrínseco pueden causar trastornos en la función motora del intestino [ver adelante, Gastroparesia y seudobstrucción intestinal crónica].¹

Enfermedades estructurales y sus efectos en la motilidad GI

Con frecuencia se observan alteraciones en la motilidad gástrica y del intestino delgado proximal en pacientes asintomáticos después de cirugía gástrica. Ocurren ondas de presión fásica no coordinadas en el asa de Roux después de una gastrectomía en Y de Roux.⁷ La disfunción en el remanente gástrico vagotomizado también participa en la sintomatología porque la actividad contráctil tónica del remanente gástrico está alterada después de la vagotomía y la resección gástrica parcial y, en la práctica, la resección

posterior del remanente gástrico alivia los síntomas de la estasis intestinal superior en alrededor de dos terceras partes de los pacientes.⁸

La obstrucción mecánica subaguda con frecuencia muestra uno de dos patrones contráctiles de la motilidad del intestino delgado. Las contracciones rítmicas y en racimos son una característica de la obstrucción parcial; ocurren después de las comidas, y cada acúmulo dura alrededor de un minuto, separándose del siguiente por un intervalo de uno a dos minutos.⁹ Sin embargo, estos patrones son inespecíficos. En otros pacientes con obstrucción mecánica distal, la manometría proximal del intestino delgado muestra contracciones prolongadas simultáneas separadas por periodos de quietud. Este patrón parece tener un valor predictivo positivo del 80 por ciento⁹ y es indicación de evaluación por medio de enteroclisia cuidadosa, laparoscopia o laparotomía.

Las fístulas del intestino delgado, los divertículos y las asas ciegas posquirúrgicas se asocian con sobrecrecimiento bacteriano, pero la secuencia patogénica no siempre es clara. Desde el punto de vista experimental, las toxinas bacterianas inducen complejos de acción de migración en el íleo del conejo, así como motilidad anormal, tránsito rápido a través del intestino delgado, diarrea y esteatorrea. También se ha sugerido que la diverticulosis yeyunal múltiple puede ser consecuencia de una función neuromuscular anormal.¹⁰

El vólvulus del estómago, las asas de intestino delgado, el ciego y el colon sigmoides pueden presentar síntomas agudos o subagudos causados por obstrucción mecánica y que deben distinguirse de condiciones que afectan principalmente el aparato motor, como la gastroparesia y la seudobstrucción.

Trastornos gastrointestinales funcionales

Los trastornos gastrointestinales funcionales se caracterizan por alteración de la función motora o sensorial en ausencia de alteración mucosa o estructural, o de padecimientos bioquímicos o metabólicos. Estos síndromes afectan una o más regiones del tracto GI e incluyen disfagia funcional, dispepsia no ulcerosa, síndrome de colon irritable, constipación de tránsito lento y obstrucción a la defecación.

Los trastornos GI funcionales comparten factores patogénicos en común, incluyendo motilidad anormal, mayor sensación visceral y alteraciones psicosociales.^{3,4} La motilidad anormal puede caracterizarse por tránsito rápido o lento del alimento o residuos a través del intestino; se han descrito patrones de contractilidad anormal, pero lo más importante es que los pacientes perciben una sensación de contracciones intestinales excesivas.⁶

DISPEPSIA NO ULCEROSA

La dispepsia (que en griego significa mala digestión) que no es causada por úlceras se caracteriza por síntomas abdominales superiores posprandiales como náusea, vómito, dolor, meteorismo, anorexia y saciedad temprana. Afecta a alrededor del 20 por ciento de las personas en los Estados Unidos. La presencia de pirosis sugiere un componente de reflujo gastrointestinal, que debe distinguirse de la rumiación,¹¹ que es ocasionada por regurgitación sin esfuerzo de alimentos no digeridos en los primeros 30 minutos posteriores a su ingestión oral, presentándose en todas las comidas y que no se asocia con náusea. La dispepsia no ulcerosa puede tener otros factores contribuyentes además del vaciamiento gástrico alterado, la mayor sensibilidad gástrica y el estrés psicosocial. Un subgrupo de pacientes puede sufrir esofagitis por reflujo no erosiva, mientras que otros pueden tener gastritis por *Helicobacter pylori*. Sin embargo, no es claro si la erradicación de la infección por *H. pylori* causa resolución del síndrome. Cuando existe alguna característica alarmante en los pacientes que sufren dispepsia, como hemorragia o pérdida de peso, se requerirá de la exclusión de enfermedades ucosas, como úlcera o cáncer.³ La identificación del mecanismo que causa la dispepsia por medio de pruebas con buena relación costo eficacia para *H. pylori* y vaciamiento gástrico¹²⁻¹⁴ es una alternativa para los estudios empíricos secuenciales [ver figura 2].

Figura 2
Tratamiento de la dispepsia.

SINDROME DE COLON IRRITABLE

El síndrome de colon irritable (SCI) se caracteriza por dolor abdominal y alteración en los movimientos intestinales. El dolor suele ser peor después de comer (30 por ciento de los pacientes), suele localizarse en los cuadrantes inferiores o el hipogastrio y se agrava antes y alivia después de la evacuación. Alrededor del 60 por ciento de los pacientes alternan entre diarrea y constipación, 25 por ciento tiene constipación en forma predominante y el 15 por ciento principalmente diarrea. La mayoría de los pacientes sufren también meteorismo y algunos tenesmo vesical o moco en el excremento. Estos síntomas constituyen los criterios de Manning o los criterios de Roma⁴ y son útiles en el diagnóstico del SCI. La sensación de evacuación incompleta puede sugerir también un componente de obstrucción distal a la defecación o mayor sensibilidad rectal. En la práctica clínica la diarrea puede presentarse como una de dos variantes: (1) heces líquidas o de menor consistencia asociadas con borborismos, cólicos abdominales y un peso de heces en 24 horas en límites altos o (2) evacuaciones repetidas de pequeño volumen, como proyectiles, que son malinterpretados como diarrea. La constipación puede manifestarse como menor frecuencia en las evacuaciones (menos de tres por semana), evacuación rectal incompleta o necesidad de un esfuerzo excesivo para evacuar. El examen rectal es importante para excluir espasmos del piso anorrectal o pélvico que obstruyen la defecación. El diagnóstico de SCI se facilita por la detección del complejo sintomático descrito antes, pero es un diagnóstico de exclusión, requiriendo de una batería de pruebas, como examen de las heces en busca de huevos, parásitos y sangre oculta, pruebas de sangre, sigmoidoscopia flexible y, en pacientes mayores de 45 años, colon por enema o colonoscopia [ver figura 3]. El SCI puede asociarse con intolerancia a la lactosa y diverticulosis colónica en algunos pacientes. No es claro si las condiciones asociadas contribuyen realmente al síndrome clínico.

Figura 3
Tratamiento del síndrome de colon irritable

CONSTIPACION DE TRANSITO LENTO

La constipación de tránsito lento⁵ es un trastorno de motilidad del colon que provoca tránsito prolongado y debe diagnosticarse solo después de excluir enfermedades mucosas, como tumores y estenosis. Es mejor diagnosticarla por un marcador radiopaco que evaluar el tiempo promedio del tránsito intestinal. Existen dos variantes usadas con frecuencia para este método. La primera incluye la ingestión de 24 marcadores radiopacos en una cápsula soluble durante cuatro días sucesivos, tomando una radiografía de abdomen el día 5. El número de marcadores en el colon se aproxima al tiempo promedio de tránsito colónico en horas (normalmente: < 72 horas). El segundo método requiere que el paciente ingiera 20 marcadores el día 1, obteniéndose la radiografía abdominal el 5. En condiciones normales debe haber menos de cinco marcadores restantes en el colon. En todos los pacientes con tránsito lento debe descartarse la posibilidad de obstrucción a la defecación o un trastorno de motilidad pangastrointestinal. El tratamiento consiste en aumentar el bolo de la dieta y administrar laxantes osmóticos y estimulantes.

OBSTRUCCION A LA DEFECACION

La obstrucción a la defecación ocurre cuando la dinámica de la defecación [ver figura 1] funciona mal y el paciente es incapaz de expulsar el excremento.⁵ El paciente puede presentar constipación, meteorismo, dolor abdominal del lado izquierdo y el síndrome puede simular SCI y asociarse con frecuencia al mismo. Una historia clínica cuidadosa es útil para identificar el problema con la evacuación y la necesidad de desimpacto digital del recto o presión digital sobre la pared posterior de la vagina para expulsar las heces. En ocasiones los enemas no se expulsan. El examen digital identifica un periné inmóvil durante la maniobra de Valsalva y una banda de músculo puborrectal que protruye hacia el recto en la porción posterior y que persiste durante los intentos por evacuar. En raros casos el esfínter anal en sí está espástico o todo el periné se abomba o hernia como resultado de años de esfuerzo, que han debilitado los ligamentos y músculos que normalmente sostienen el piso pélvico y el ángulo rectoanal. En ocasiones la obstrucción del tracto de salida es causado por un defecto anatómico como un rectocele o un prolapso de la mucosa del recto. Estos son susceptibles de corrección quirúrgica. Los músculos pélvicos espásticos o los esfínteres anales suelen responder a la retroalimentación y a los ejercicios de relajación muscular. Algunos pacientes con obstrucción a la defecación tienen un trastorno psicológico profundo que requiere identificación y corrección.

Gastroparesia y seudobstrucción intestinal crónica

PATOGENIA

Aunque varios factores etiológicos participan en el desarrollo de las alteraciones de motilidad gástrica o del intestino delgado [ver tabla 1], generalmente pueden agruparse en trastornos del sistema nervioso extrínseco, sistema nervioso entérico o músculo liso.¹²

Tabla 1 Clasificación de la gastroparesia y de la seudobstrucción intestinal crónica

Tipo	Miopática	Neuropática	Comentarios
Familiar	Miopatías viscerales familiares (autosómica dominante o recesiva)	Neuropatías viscerales familiares, enfermedad de von Recklinhausen	Raros, con frecuencia en el periodo neonatal o infancia, los neurofibromas pueden causar obstrucción mecánica
Esporádica	Esclerosis sistémica progresiva tardía	Esclerosis sistémica progresiva temprana	La manometría es indispensable para distinguir la fisiopatología (neuropática contra miopática)
Infiltrativa	Amiloidosis	Amiloidosis	
Enfermedad neurológica generalizada	Distrofias miotónicas y otras	Diabetes, porfiria, sección de la médula espinal, disautonomías, esclerosis múltiple, tumor del tallo cerebral	Para revisión, ver referencia 1
Infecciosa	-	Enfermedad de Chagas, virus Norwalk, citomegalo virus, virus de Epstein-Barr	Las causas posvirales inespecíficas parecen ser comunes
Inducida por fármacos	-	Antidepresivos tricíclicos, narcóticos, anticolinérgicos, antihipertensivos, vincristina	Deben excluirse en todos los pacientes efectos adversos de los medicamentos
Neoplásica	-	Paraneoplásicos (cáncer pulmonar de células pequeñas, tumores carcinoideos)	Pueden requerir tomografía computada para excluir tumor si la radiografía es negativa
Idiopática	Miopatía esporádica de vísceras huecas	Seudobstrucción intestinal idiopática crónica	Manifestaciones y severidad variable

Trastornos neuropáticos extrínsecos

Los procesos neuropáticos extrínsecos incluyen vagotomía, diabetes, amiloidosis y un síndrome paraneoplásico que suele asociarse con carcinoma de células pequeñas del pulmón. Otro problema común en la práctica clínica es el efecto de los medicamentos, como

los agonistas adrenérgicos alfa₂ y los anticolinérgicos, sobre el control neural.

Trastornos neuropáticos enterales

Los trastornos del sistema nervioso enteral suelen ser resultado de procesos degenerativos, inmunes o inflamatorios.¹⁰ Aunque es raro que se detecte la etiología en estas alteraciones, incluye gastroparesia inducida por virus (v.gr., rotavirus, virus Norwalk, citomegalovirus o virus Epstein-Barr) y seudobstrucción, así como trastornos degenerativos asociados con infiltración del plexo mientérico con células inflamatorias, incluyendo eosinófilos. La seudobstrucción intestinal crónica se refiere a los pacientes en los que no existe alteración del control neural extrínseco ni una causa subyacente para la alteración del sistema nervioso enteral.

Trastornos del músculo liso

Las alteraciones del músculo liso pueden causar trastornos significativos en el vaciamiento gástrico y el tránsito intestinal,¹⁵ así como en ocasiones del tránsito del colon. Estas alteraciones pueden deberse por ejemplo a esclerodermia y amiloidosis. La dermatomiositis, la distrofia miotónica y los trastornos metabólicos del músculo, como la miopatía mitocondrial, son poco frecuentes. En raros casos existe historia familiar positiva (v.gr., puede ocurrir miopatía de una víscera hueca en forma esporádica o en familias). Los trastornos de la motilidad pueden ser el resultado de trastornos metabólicos como hipotiroidismo e hiperparatiroidismo, pero estos pacientes con frecuencia sufren constipación.

DIAGNOSTICO

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas de la gastroparesia y la seudobstrucción intestinal crónica son semejantes e incluyen náusea, vómito, saciedad temprana, molestia abdominal, distensión, meteorismo y anorexia. En pacientes en quienes la estasis y el vómito constituyen problemas significativos, puede existir pérdida de peso considerable y alteraciones de las reservas de minerales y vitaminas. La gravedad de los problemas de motilidad suele manifestarse en el grado de depleción nutricional y de electrolitos. Las alteraciones de los movimientos intestinales, como la diarrea y la constipación, indican que el trastorno de motilidad es más extenso que la gastroparesia. El vómito severo puede complicarse por desgarros de Mallory-Weiss con hemorragia gastrointestinal y, en raras ocasiones, neumonía por aspiración. Cuando los pacientes tienen un trastorno de motilidad más generalizado pueden existir también síntomas atribuibles a deglución anormal o retraso en el tránsito del colon.

La historia familiar y de medicamentos son cruciales para identificar factores etiológicos subyacentes que pueden causar alteraciones motoras gástricas o del intestino delgado. La revisión cuidadosa ayudará a demostrar un padecimiento subyacente de tejido conectivo (v.gr., esclerodermia) o alteraciones de control neural extrínseco que también pueden afectar las vísceras abdominales. Estos síntomas incluyen mareo ortostático, dificultades con la erección o eyaculación, infecciones urinarias recurrentes, sequedad oral, ocular o vaginal, trastornos de acomodación visual con la luz brillante y ausencia de sudoración.

Al examen físico la presencia de chapaleo indica una región de estasis dentro del tubo digestivo. Las manos y boca seca pueden ser signos de fenómeno de Raynaud o esclerodermia. La prueba de las respuestas pupilares, la presión arterial en posición recostada y de pie, las características generales de neuropatía periférica y los movimientos oculares externos pueden identificar a pacientes con una alteración neurológica asociada o distrofia oculogastrointestinal.

Las principales condiciones que deben distinguirse son la obstrucción mecánica, como la que puede ocurrir por estenosis péptica o enfermedad de Crohn en el intestino delgado, los trastornos digestivos funcionales y los trastornos de alimentación, en especial la

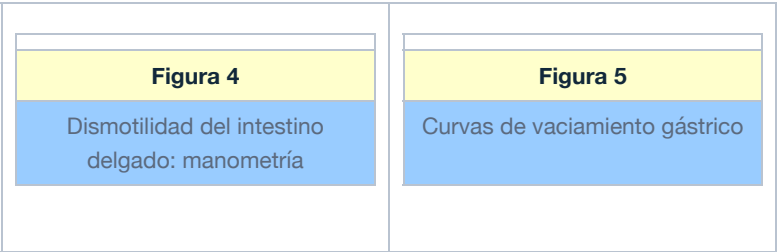
anorexia nerviosa.¹ Existe retraso del vaciamiento gástrico en los pacientes con anorexia nerviosa, pero el grado de daño es menor cuando se compara con padecimientos como la gastroparesia diabética o la estasis gástrica posvagotomía.

La seudobstrucción neonatal rara vez ocurre sola, con más frecuencia se asocia con otras alteraciones que requieren corrección quirúrgica, incluyendo gastrosquisis, atresia duodenal o megaquistes.¹⁶ Los medicamentos procinéticos suelen ser ineficaces y muchos pacientes requieren de nutrición parenteral y descompresión del intestino, incluyendo gastrostomías o enterostomías.

Pruebas de laboratorio

Debe sospecharse un trastorno de motilidad del estómago o del intestino delgado cuando se aspiran grandes volúmenes del estómago, en especial después de una noche de ayuno, o cuando se observan alimentos sólidos no digeridos o grandes volúmenes de líquido durante una esofagogastroduodenoscopia. Los estudios de bario rara vez identifican la etiología del trastorno motor excepto en la esclerodermia del intestino delgado, que se caracteriza por megaduodeno y válvulas coniventes apretadas en el intestino delgado. Sin embargo, el enema con bario tiene una función importante al excluir la obstrucción mecánica. Por lo tanto, el diagnóstico de un trastorno de motilidad gástrica o del intestino delgado depende de una historia clínica cuidadosa y de su confirmación por pruebas de tránsito intestinal.

El vaciamiento de los sólidos proporciona la mejor prueba de discriminación entre la salud y la enfermedad. Si la historia del paciente indica un factor etiológico obvio, como diabetes mellitus de larga evolución, no suele ser necesario realizar mayores estudios. Por otro lado, cuando la causa subyacente del trastorno de motilidad gástrico o del intestino delgado no es clara y el paciente no responde al tratamiento con un agente procinético como cisaprida, 10 a 20 mg cuatro veces al día, debe referirse a un centro especializado para realizar pruebas autonómicas y quizá se requiera una manometría GI superior [ver figura 4]. Estas pruebas, que en la actualidad pueden realizarse en forma simple y económica,¹²⁻¹⁴ permiten una buena discriminación cuando se realiza una prueba de respiración con carbón-13-octonato o cuando se solicitan gamagramas inmediatamente después de la ingestión de alimento radiomarcado, así como dos, cuatro y seis horas después [ver figura 5]. La manometría puede revelar una obstrucción mecánica no sospechada si se encuentran contracciones prolongadas simultáneas en varios niveles del intestino.⁹



En los pacientes con diarrea es importante evaluar el estado nutricional checando los niveles de elementos y vitaminas esenciales y excluyendo proliferación bacteriana por medio de cultivos del aspirado de intestino delgado. La proliferación bacteriana es relativamente poco común en los trastornos neuropáticos, pero sí es más frecuente en las condiciones miopáticas, como en la esclerodermia.

TRATAMIENTO

Deben considerarse cuatro preguntas al tratar a cada paciente. Primero, ¿la presentación es aguda o crónica? Segundo, ¿existe evidencia de un padecimiento sistémico indicador de una neuropatía o miopatía? Tercero, ¿cuál es el estado de hidratación y nutrición del paciente? Cuarto, ¿qué regiones del tubo digestivo están afectadas? Las principales medidas de tratamiento incluyen corrección de la deshidratación y las deficiencias nutricionales, uso de medicamentos procinéticos y antieméticos, supresión de la

proliferación bacteriana, descompresión y cirugía.¹⁸

Corrección de las deficiencias de hidratación y nutricionales

La corrección de la deshidratación y de la depleción de electrolitos y nutricional es especialmente importante durante las exacerbaciones agudas de la gastroparesia o los síndromes de seudobstrucción intestinal crónica. El aporte nutricional debe adaptarse a la gravedad de las deficiencias de oligoelementos y de los constituyentes de la dieta en cada paciente. Las medidas dietéticas incluyen uso de suplementos calóricos bajos en fibra y grasas que contengan hierro, folato, calcio y vitaminas D, K y B₁₂. Los pacientes que tienen síntomas más severos, como gastroparesia diabética severa o seudobstrucción miopática severa pueden requerir suplementos de nutrición enteral o parenteral.^{17,18} Para los pacientes en quienes se requieren suplementos nutricionales por más de tres meses suele ser mejor colocar una sonda de nutrición enteral a través de laparoscopia o minilaparotomía. Aunque los pacientes con afección severa pueden requerir nutrición parenteral, muchos pacientes continúan tolerando cierta alimentación oral.

Tratamiento procinético

Los medicamentos procinéticos (v.gr., cisaprina o metoclopramida, 10 a 20 mg hasta cuatro veces por día) se usan cada vez más para el tratamiento de los trastornos de motilidad neuromuscular.¹⁸ Por desgracia, existe poca evidencia de que sean eficaces en los trastornos miopáticos. La domperidona, un antagonista de dopamina D₂ con propiedades antieméticas, alivia los síntomas de la gastroparesia diabética.¹⁹

La eritromicina, un antibiótico macrólido que estimula a los receptores de motilina en parte a través de un mecanismo colinérgico, causa vaciamientos de los alimentos no digeribles y digeribles del estómago. El lactobionato de eritromicina, en dosis de 3 a 6 mg/kg cada ocho horas, elimina los bezoars del estómago en los pacientes con gastroparesia diabética.^{20,21} El efecto de la eritromicina oral parece estar restringido por la taquifilaxia; existe poca evidencia de que el tratamiento continúe siendo eficaz después de dos semanas, y pueden desarrollarse molestias GI en algunos pacientes.²¹

La cisaprida, una benzamida sustituta que actúa como agonista de serotonina, no tiene ninguno de los efectos adversos centrales u hormonales asociados con la otra benzamida sustituta, la metoclopramida. La cisaprida estimula el vaciamiento del esófago, del estómago y el tránsito del intestino delgado, y es posible que incluso acelere el tránsito del colon. La cisaprida corrige la motilidad alterada, como el menor vaciamiento gástrico, en pacientes que tienen tanto gastroparesia como seudobstrucción intestinal crónica.²² En los estudios a largo plazo, la cisaprida, en dosis de 20 mg tres veces por día, ha aliviado los síntomas y causado incremento de peso al facilitar la nutrición por vía oral. La intolerancia no es común y los pacientes que responden durante un estudio de tres meses continúan beneficiándose.²³ Si no ha existido mejoría durante un periodo de seis a 12 semanas, es poco probable que el tratamiento más prolongado sea útil.²³ La cisaprida no debe combinarse con eritromicina o agentes antimicóticos, como el ketoconazol y el itraconazol, por el riesgo de arritmias cardíacas severas (síndrome de QT prolongado).²⁴

El ocreótido, un análogo octapéptido cíclico de la somatostatina, ha demostrado inducir frentes de actividad (fase III de los complejos motores de migración) en el intestino delgado.²⁵ En pacientes con esclerodermia del intestino delgado, un estudio abierto de hasta tres semanas pareció aliviar los síntomas.²⁶ Sin embargo, no es claro si realmente mejora el tránsito intestinal. En las personas sanas las dosis bajas de ocreótido retrasan en forma importante el tránsito intestinal.²⁷ Su eficacia terapéutica debe evaluarse en estudios clínicos.

Los antieméticos habituales, como la difenhidramina, la trifluoperazina o la metoclopramida, pueden usarse en combinación con agentes procinéticos para el alivio de los síntomas. Los antagonistas tipo 3 de la serotonina, como el ondansetrón, no han proporcionado un beneficio mayor que los antieméticos menos costosos.

Tratamiento antibacteriano

La proliferación bacteriana debe suprimirse en los pacientes infectados con seudobstrucción. Aunque no se han realizado estudios, es común emplear diferentes antibióticos durante siete a 10 días cada mes para evitar el desarrollo de resistencia bacteriana. Los antibióticos de uso típico son doxiciclina (100 mg b.i.d.), metronidazol (500 mg t.i.d.), ciprofloxacina (500 mg b.i.d.) o trimetoprim-sulfametoxazol de doble dosis (dos tabletas b.i.d.). Estas medidas suelen causar alivio sintomático significativo en los pacientes con diarrea y esteatorrea.

Descompresión

La descompresión rara vez es necesaria en pacientes con seudobstrucción crónica y debe limitarse a pacientes con trastornos severos de la motilidad que son atendidos en centros de tercer nivel. Las enterostomías de ventilación constituyen un medio para aliviar la distensión abdominal y el meteorismo y han demostrado reducir en forma significativa la frecuencia de intubaciones nasogástricas u hospitalizaciones para las exacerbaciones agudas en los pacientes con seudobstrucción intestinal severa que amerita nutrición parenteral central.¹⁷ El acceso al intestino delgado puede proporcionar también una vía para administrar nutrientes por vía enteral. Existen sondas enterales que permiten tanto la aspiración como la alimentación.

Tratamiento quirúrgico

Debe considerarse el tratamiento quirúrgico siempre que el trastorno de motilidad se localice en una porción del intestino que pueda ser resecado. En la práctica clínica, las dos formas más comunes de tratamiento quirúrgico son la colectomía y la ileoproctostomía para los síntomas intratables asociados con constipación de tránsito lento o seudobstrucción colónica y la gastrectomía total para los pacientes con síndrome de estasis posterior a cirugía gástrica.¹⁷ El papel del trasplante de intestino delgado en los pacientes con seudobstrucción no es claro.²⁸

PRONOSTICO

El pronóstico depende de la severidad del caso. Los pacientes con probable gastroparesia posviral parecen tener un buen pronóstico general, con restablecimiento de la nutrición y reducción de los síntomas en dos años. Por otro lado, los pacientes con intestino dilatado miopático tienen síntomas persistentes, con mayor propensión a proliferación bacteriana, y suelen requerir nutrición parenteral por tiempo prolongado, lo que se asocia con importante morbilidad. Entre estos dos extremos se encuentran pacientes con trastornos de motilidad leve a moderada que tienen síntomas recurrentes o crónicos. Estos pacientes suelen tratarse en forma externa con suplementos dietéticos para mantener la nutrición y los medicamentos (v.gr., procinéticos o antieméticos), y descompresión para aliviar los síntomas.

Síndrome de vaciamiento gástrico acelerado

El vaciameinto gástrico rápido es causado por una alteración en la relajación del estómago durante la ingesta de alimento. La presión intragástrica posprandial es relativamente alta y causa una propulsión activa de alimentos líquidos desde el estómago. Los líquidos con alto contenido calórico (por lo general carbohidratos) evocan una respuesta de insulina rápida con hipoglucemia secundaria. Estos pacientes pueden tener también trastornos en la contractilidad antral y estasis gástrica de sólidos, lo que causa en forma paradójica un cuadro clínico de gastroparesia (para sólidos) y vaciamiento rápido (para líquidos). En forma típica, este trastorno es secundario a procedimientos como vagotomía troncal y drenaje gástrico. Con el uso de las vagotomías más selectivas para el tratamiento de la úlcera péptica ha disminuido la prevalencia de esta complicación. El estudio diagnóstico más útil es una prueba de vaciamiento gástrico de fase dual con radioisótopos.²⁹

El tratamiento incluye educación del paciente (evitar bebidas líquidas con alto contenido nutricional y quizá agregar pectina para retrasar el vaciamiento líquido) y, en raros casos, medicamentos como ocreótido subcutáneo (50 a 100 µg) 15 minutos antes de los alimentos.³⁰

Dismotilidad rápida del intestino delgado

El tránsito rápido en el intestino delgado es un componente menor en algunos pacientes con síndrome de colon irritable.⁴ Sin embargo, es importante en otros padecimientos y causa una pérdida importante de líquidos y solutos osmóticamente activos que superan la capacidad de absorción del colon y ocasionan diarrea severa. Son ejemplos de este caso la diarrea posvagotomía, el síndrome de intestino corto, la diarrea diabética y la diarrea carcinoide.³¹ Estas alteraciones del tránsito intestinal pueden identificarse mejor por medio de gamagrafía o prueba de respiración con lactulosa-hidrógeno.¹⁵

Los objetivos del tratamiento son restablecer la hidratación y nutrición y retrasar el tránsito del intestino delgado. Las intervenciones dietéticas incluyen evitar líquidos hiperosmolares (v.gr., virtualmente todos los refrescos), usar soluciones de rehidratación isosmóticas o hiposmóticas,³² reducir el contenido de la grasa en la dieta a alrededor de 50 g para evitar la llegada de grasa no absorbida al colon (en donde sus metabolitos son catárticos) y corregir las deficiencias nutricionales (comunmente calcio, magnesio, potasio y vitaminas hidro y liposolubles).

Debe administrarse farmacoterapia en forma gradual. Primero se administra un agente opioide en dosis alta (v.gr., loperamida, 4 mg) media hora antes de cada alimento y al acostarse, para suprimir el tránsito del intestino delgado y la respuesta colónica a la alimentación.³³ A continuación puede administrarse verapamil (40 mg b.i.d.) o clonidina (0.1 a 0.2 mg por vía oral o en parche), y si estos son ineficaces o causan efectos adversos inaceptables, ocreótido subcutáneo, iniciando con 50 µg antes de los alimentos.^{30,33} Los pacientes con menos de 1 m de intestino residual pueden ser incapaces de retener líquido y la homeostasis de electrolitos sin apoyo parenteral. Sin embargo, casi siempre es posible mantener a los pacientes con más de 1 m de intestino residual con nutrición oral, farmacoterapia y suplementos.

Reconocimientos

Figura 1 Tom Moore.

Figuras 2, 3 y 4 Marcia Kammerer.

Bibliografía

1. Camilleri M: Disorders of gastrointestinal motility in neurologic diseases. Mayo Clin Proc 65:825, 1990
2. Camilleri M, Bharucha AE: Gastrointestinal dysfunction in neurologic disease. Semin Neurol 16:203, 1996 [PMID 9085470]
3. Camilleri M: Nonulcer dyspepsia: a look into the future. Mayo Clin Proc 71:614, 1996

4. Drossman DA, Whitehead WE, Camilleri M: Irritable bowel syndrome: a technical review for practical guideline development. *Gastroenterology* 112:2120, 1997 [PMID 9178709]
5. Camilleri M, Thompson WG, Fleshman JW, et al: Clinical management of intractable constipation. *Ann Intern Med* 121:520, 1994 [PMID 8067650]
6. Camilleri M, Saslow SB, Bharucha AE: Gastrointestinal sensation: mechanisms and relation to functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterol Clin North Am* 25:247, 1996
7. Miedema BW, Kelly KA, Camilleri M, et al: Human gastric and jejunal transit and motility after Roux gastrojejunostomy. *Gastroenterology* 103:1133, 1992 [PMID 1397870]
8. Karlstrom L, Kelly KA: Roux-Y gastrectomy for chronic gastric atony. *Am J Surg* 157:44, 1989
9. Frank JW, Sarr MG, Camilleri M: Use of gastroduodenal manometry to differentiate mechanical and functional intestinal obstruction: an analysis of clinical outcome. *Am J Gastroenterol* 89:339, 1994 [PMID 8122641]
10. Singaram C, SenGupta A: Histopathology of the enteric neuropathies: from silver staining to immunohistochemistry. *Gastroenterol Clin North Am* 25:183, 1996 [PMID 8682572]
11. O'Brien MD, Bruce BK, Camilleri M: Rumination syndrome: clinical features rather than manometric diagnosis. *Gastroenterology* 108:1024, 1995 [PMID 7698568]
12. Camilleri M, Zinsmeister AR, Greydanus MP, et al: Towards a less costly but accurate test of gastric emptying and small bowel transit. *Dig Dis Sci* 36:609, 1991 [PMID 2022162]
13. Ghooos YF, Maes BD, Geypens BJ, et al: Measurement of gastric emptying rate of solids by means of a carbon-labeled octanoic acid breath test. *Gastroenterology* 104:1640, 1993
14. Choi M-G, Camilleri M, Burton DD, et al: ¹³C-octanoic acid breath test for gastric emptying of solids: accuracy, reproducibility and comparison with scintigraphy. *Gastroenterology* 112:1155, 1997
15. Greydanus MP, Camilleri M, Colemont LJ, et al: Ileocolonic transfer of solid chyme in small intestinal neuropathies and myopathies. *Gastroenterology* 99:158, 1990 [PMID 2344922]
16. Vargas JH, Sachs P, Ament ME: Chronic intestinal pseudo-obstruction syndrome in pediatrics: results of a national survey by members of the North American Society of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 7:323, 1988 [PMID 3290417]

17. Murr MM, Sarr MG, Camilleri M: The surgeon's role in the treatment of chronic intestinal pseudoobstruction. *Am J Gastroenterol* 90:2147, 1995 [PMID 8540505]
18. Camilleri M: Appraisal of medium- and long-term treatment of gastroparesis and chronic intestinal dysmotility. *Am J Gastroenterol* 89:1769, 1994
19. Soykan I, Sarosiek I, McCallum RW: The effect of chronic oral domperidone therapy on gastrointestinal symptoms, gastric emptying, and quality of life in patients with gastroparesis. *Am J Gastroenterol* 92:976, 1997 [PMID 9177513]
20. Janssens J, Peeters TL, Vantrappen G, et al: Improvement in gastric emptying in diabetic gastroparesis by erythromycin: preliminary studies. *N Engl J Med* 322:1028, 1990 [PMID 2320062]
21. Richards RD, Davenport K, McCallum RW: The treatment of idiopathic and diabetic gastroparesis with acute intravenous and chronic oral erythromycin. *Am J Gastroenterol* 88:203, 1993
22. Camilleri M, Balm RK, Zinsmeister AR: Determinants of response to a prokinetic agent in neuropathic chronic intestinal motility disorder. *Gastroenterology* 106:916, 1994
23. New warnings added to cisapride labeling. *JAMA* 280:410, 1998
24. Haruma K, Wiste JA, Camilleri M: Effect of octreotide on gastrointestinal pressure profiles in health and in functional and organic gastrointestinal disorders. *Gut* 35:1064, 1994 [PMID 7926907]
25. Soudah HC, Hasler WL, Owyang C: Effect of octreotide on intestinal motility and bacterial overgrowth in scleroderma. *N Engl J Med* 325:1461, 1991 [PMID 1944424]
26. von der Ohe MR, Camilleri M, Thomforde GM, et al: Differential regional effects of octreotide on human gastrointestinal motor function. *Gut* 36:743, 1995 [PMID 7797125]
27. Quigley M: Small intestinal transplantation: reflections on an evolving approach to intestinal failure (editorial). *Gastroenterology* 110:2009, 1996
28. Fich A, Neri M, Camilleri M, et al: Stasis syndromes following gastric surgery: clinical and motility features of 60 symptomatic patients. *J Clin Gastroenterol* 12:505, 1990
29. Farthing MJ: Octreotide in dumping and short bowel syndromes. *Digestion* 54:47, 1993
30. von der Ohe M, Camilleri M, Kvols LK, et al: Motor dysfunction of the small bowel and colon in patients with the carcinoid syndrome and diarrhea. *N Engl J Med* 329:1073, 1993
31. Camilleri M, Prather CM, Evans MA, et al: Balance studies and polymeric glucose solution to optimize therapy after massive intestinal resection. *Mayo Clin Proc* 67:755, 1992
32. Rodrigues CA, Lennard-Jones JE, Thompson DG, et al: The effects of octreotide, soy polysaccharide, codeine and loperamide on nutrient, fluid and electrolyte absorption in the short-bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 3:159, 1989 [PMID 2491467]

33. Camilleri M: Four patients with intractable constipation. *Gastrointestinal Diseases Today* 2:7, 1993
34. Camilleri M, Prather CM: The irritable bowel syndrome: mechanisms and a practical approach to management. *Ann Intern Med* 116:1001, 1992 [PMID 1586089]
35. Thomforde GM, Camilleri M, Phillips SF, et al: Evaluation of an inexpensive screening scintigraphic test of gastric emptying. *J Nucl Med* 36:93, 1995 [PMID 7799090]

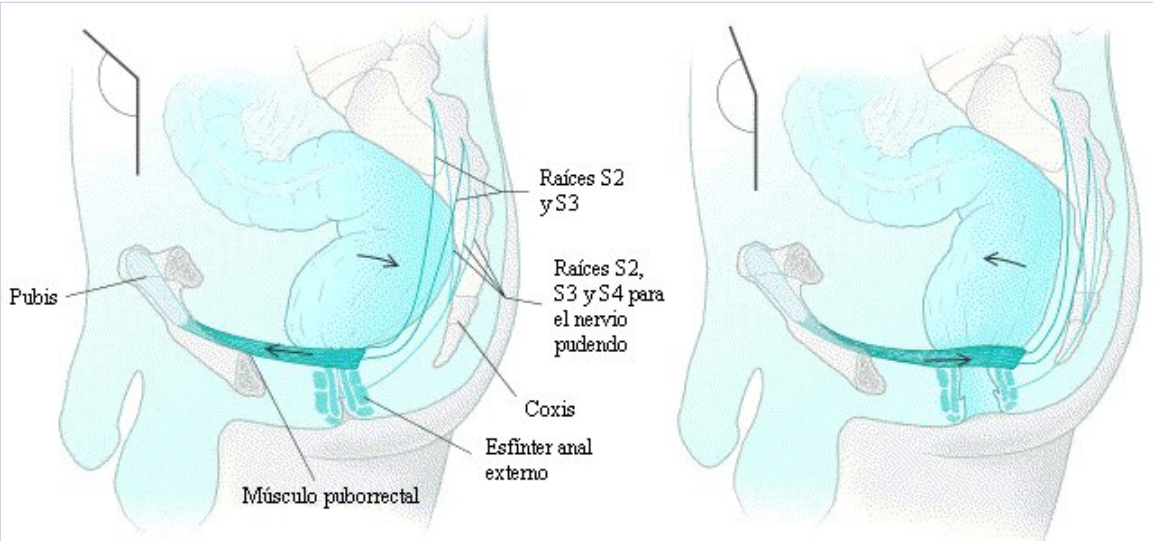


Figura 1 Mecanismo normal de defecación La defecación normal requiere de la relajación del músculo puborrectal y del esfínter anal externo, corrección del ángulo rectoanal e incremento de la presión intraluminal que suele ser inducido por la maniobra de Valsalva. 34

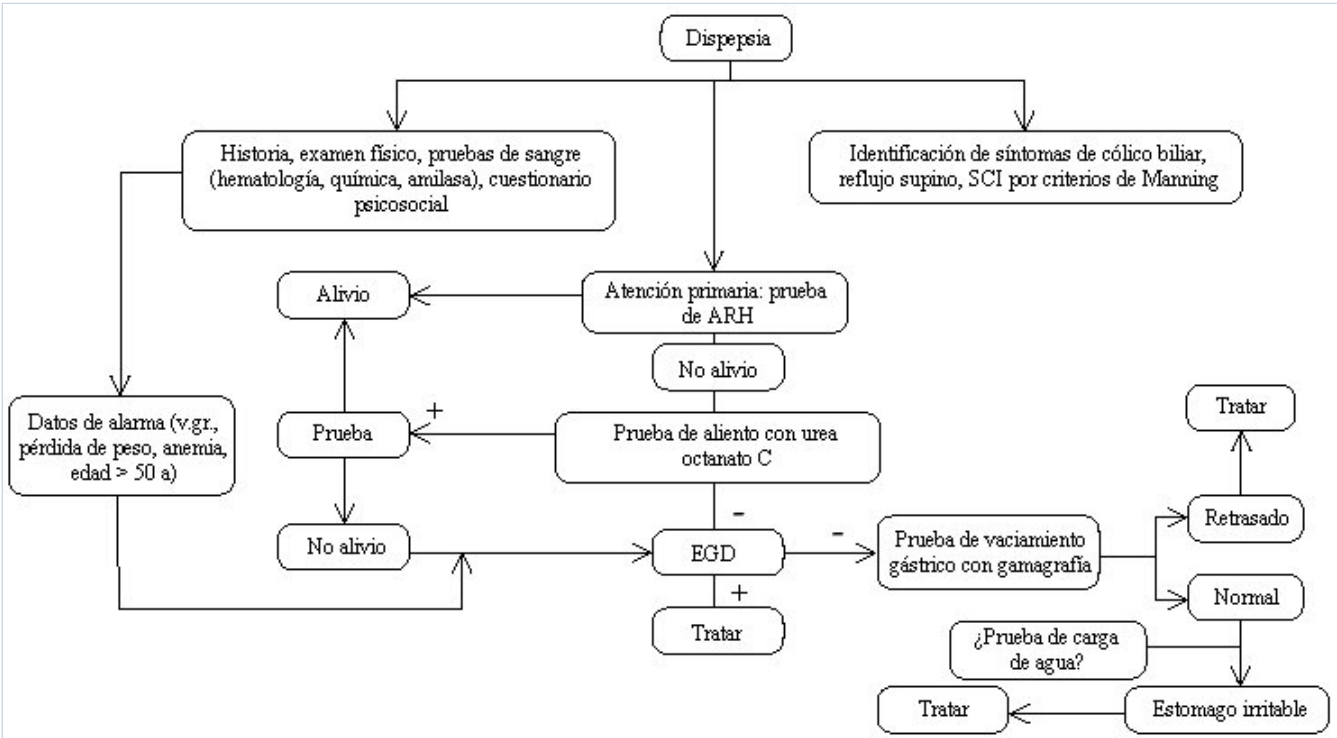


Figura 2 Tratamiento de la dispepsia. Se muestra un algoritmo para el tratamiento de la dispepsia. 3 (SCI-síndrome de colon irritable, ARH 2 - antagonista del receptor de la histamina tipo 2, EGD-esofagogastroduodenoscopia, + indica resultado positivo, - indica resultado negativo)

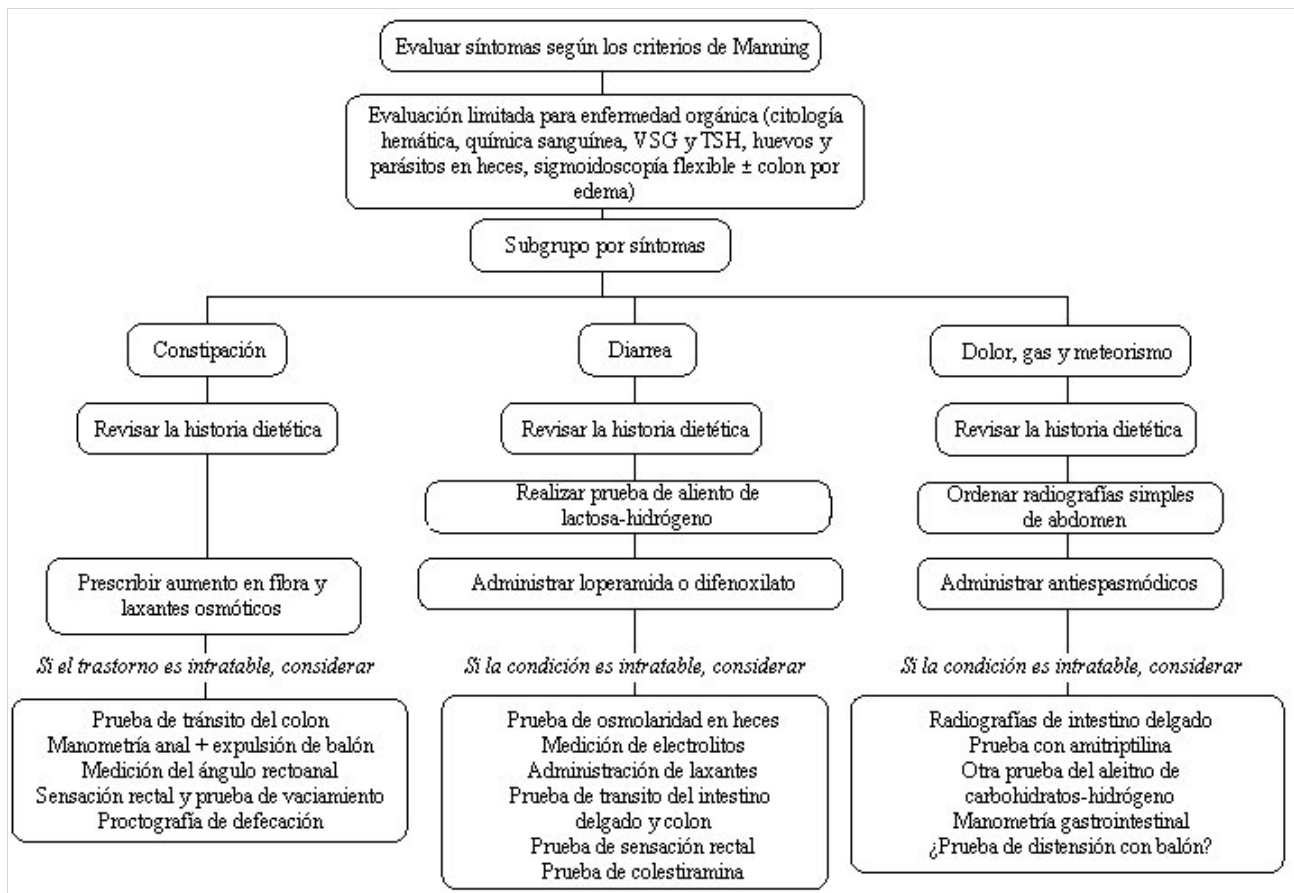


Figura 3 Tratamiento del síndrome de colon irritable Se muestra un algoritmo para el tratamiento del síndrome de colon irritable. 35 (VSG- velocidad de sedimentación globular, TSH- hormona estimulante del tiroides)

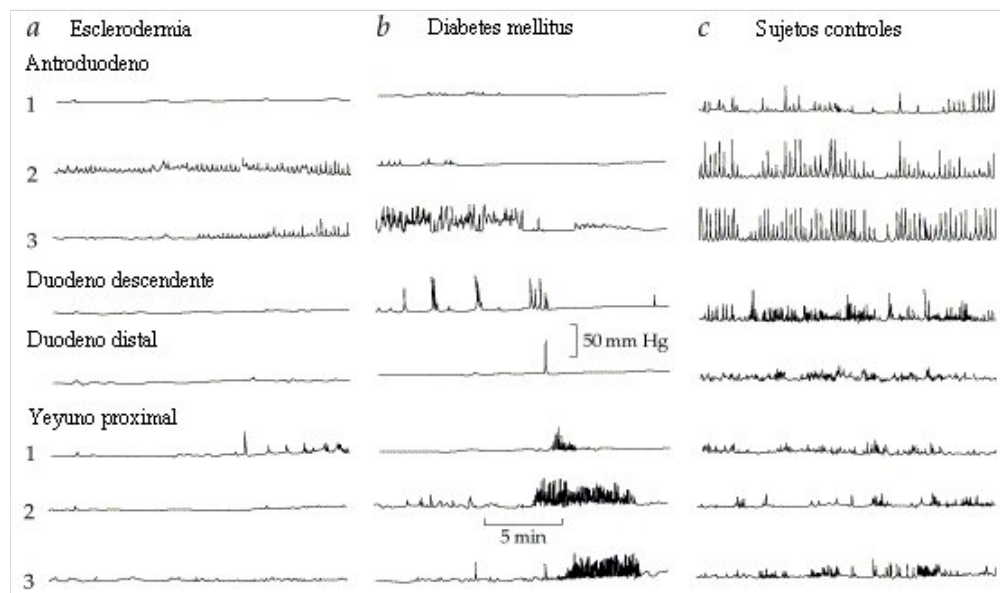


Figura 4 Dismotilidad del intestino delgado: manometría Perfiles manométricos posprandiales de pacientes con dismotilidad del intestino delgado causada por miopatía (a) y neuropatía (b), comparado con un sujeto control normal (c).

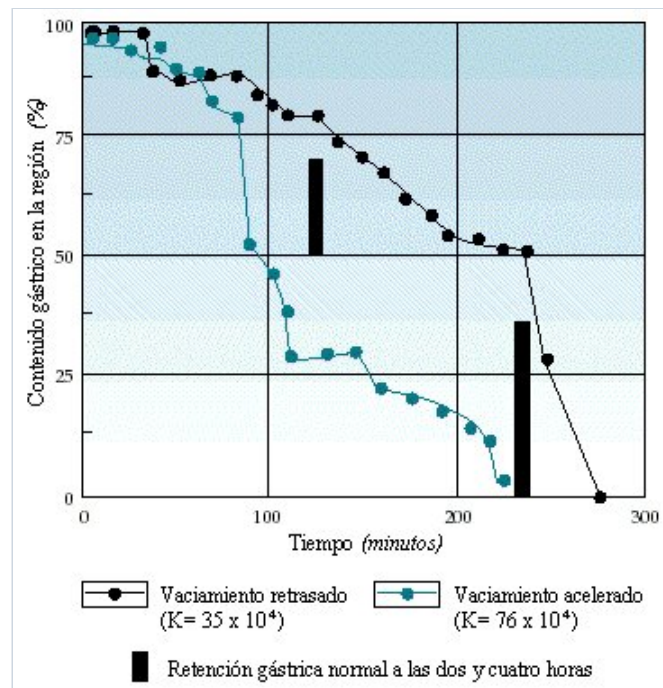


Figura 5 Curvas de vaciamiento gástrico Curvas de vaciamiento gástrico en un paciente con tránsito lento (negro) y tránsito rápido (azul). El análisis simplificado a las dos y cuatro horas detecta en forma correcta los tiempos de tránsito en relación con los datos normales. 36 (K - constante de vaciamiento por análisis de capacidad exponencial, normal = $41-66 \times 10^{-4}$)

XV TRASPLANTE DE HIGADO Y PANCREAS

DR. ROBERT L. CARITHERS, JR.

DR. JAMES D. PERKINS

Trasplante de hígado

Cada año se realizan en Estados Unidos más de 3,500 trasplantes de hígado. Los adelantos en la técnica quirúrgica y la disponibilidad de agentes inmunosupresores más poderosos como la ciclosporina y el tacrolimus han permitido una supervivencia cada vez mayor de los pacientes. Como resultado, el trasplante de hígado se ha aceptado como el tratamiento habitual para los pacientes con enfermedad hepática aguda o crónica severa que no responde a las modalidades convencionales de tratamiento.

CANDIDATOS PARA EL TRASPLANTE

Cualquier paciente con insuficiencia hepática aguda o crónica es un candidato potencial para un trasplante de hígado. Algunas indicaciones comunes para el trasplante hepático están bien aceptadas [ver *tabla 1*]; otras, como la hepatopatía alcohólica, la hepatitis B crónica y las neoplasias hepáticas no resecables, son motivo de controversia.

Tabla 1 Indicaciones comunes para el trasplante de hígado

Hepatitis crónica • Hepatitis C • Hepatitis B • Hepatitis autoinmune Enfermedad hepática crónica • Atresia biliar (en niños) • Cirrosis biliar primaria • Colangitis esclerosante Enfermedades metabólicas • Enfermedad de Wilson • Deficiencia de alfa₁-antitripsina • Hemocromatosis Neoplasias • Carcinoma hepatocelular primario • Hemangioendotelioma	Enfermedad hepática alcohólica Cirrosis criptogénica Condiciones diversas • Enfermedad hepática veno-oclusiva • Esteatohepatitis no alcohólica • Tirosinemia • Síndrome de Crigler-Najjar Insuficiencia hepática fulminante • Hepatitis B • Hepatitis A • Sobredosis de acetaminofén • Otras hepatitis inducidas por fármacos • Hepatitis inducidas por toxinas • Otras hepatitis virales

Aunque la evolución de los pacientes con hepatopatía alcohólica es tan buena como la de los pacientes que reciben trasplantes por otras enfermedades, existen reservas respecto a lo adecuado de proporcionar órganos tan escasos a pacientes con cirrosis alcohólica.¹

Puede desarrollarse hepatitis B recurrente en pacientes sometidos a trasplante por hepatitis crónica B. Por ello, la supervivencia no ha sido tan buena como en otros receptores de trasplante. La administración de inmunoglobulina contra hepatitis B en dosis altas después del trasplante ha mejorado la supervivencia, pero el tratamiento es muy costoso.² Los nuevos antivirales potentes como la lamivudina parecen ser promisorios con un costo potencialmente más bajo. Invariablemente ocurre viremia en los pacientes sometidos a trasplante por hepatitis crónica de tipo C.³

En la mayoría de los pacientes en los que se realiza trasplante de hígado por un carcinoma hepatocelular no resecable los tumores recurren en uno a dos años. Debido a la alta tasa de recurrencia del tumor, muchos clínicos sugieren la quimioembolización de los tumores antes del trasplante combinado con quimioterapia perioperatoria adyuvante.⁴ A pesar de estas tasas de recurrencia, los estudios sugieren que, comparado con la resección hepática, el trasplante de hígado ofrece mayor supervivencia para los pacientes con carcinoma hepatocelular.⁵ Los enfermos con tumores pequeños detectados durante la evolución pretrasplante o en el hígado resecado tienen mejor evolución postrasplante.

Los métodos para evaluar a los candidatos al trasplante incluyen ecocardiografía, imagen de Doppler de flujo en color de la vena

porta, angiografía con TC de la irrigación arterial hepática y una evaluación cuidadosa del apoyo social. La ecocardiografía es útil para detectar la función ventricular izquierda y detectar hipertensión pulmonar, que se observan en hasta el cinco porciento de los pacientes cirróticos.⁶ Los estudios de Doppler de flujo en color de la vena porta se usan para evaluar la integridad de su flujo. Si se detecta trombosis de la vena porta, el cirujano de trasplante puede obtener vasos extra del donador para superar el obstáculo en caso necesario. Aunque la angiotrafía con TC no se realiza en forma habitual en todos los centros de trasplante, permite la detección de carcinomas hepatocelulares pequeños, la detección de flujo arterial aberrante al hígado y la visualización de la arteria esplénica.

La evaluación del sistema de apoyo social al paciente permite al equipo de trasplante planear con anticipación los servicios necesarios, como alojamiento, transporte y apoyo económica para medicamentos y otros gastos.

CONTRAINDICACIONES PARA EL TRASPLANTE

Los pacientes con enfermedad neurológica o cardiopulmonar severa no pueden tolerar el estrés de la cirugía de trasplante. Los pacientes con daño renal severo por causas diferentes al síndrome hepatorenal pueden requerir un trasplante combinado de hígado-riñón para evitar la necesidad de diálisis a largo plazo. Otras contraindicaciones para el trasplante incluyen neoplasias extrahepáticas, infección sistémica, colangiocarcinoma e incapacidad para cumplir con el complejo esquema médico requerido después de la cirugía.

MOMENTO DEL TRASPLANTE

Tan importante como la selección de los pacientes es determinar el momento óptimo para el trasplante. Algunas herramientas clínicas simples han sido útiles para proporcionar normas respecto al pronóstico en ciertos pacientes con hepatopatía terminal. Para pacientes con cirrosis biliar primaria,⁷ el índice pronóstico de la Clínica Mayo permite una determinación muy exacta de la supervivencia. Al comparar la supervivencia esperada usando este modelo con la supervivencia esperada después del trasplante, se simplifica la selección de un tratamiento oportuno y adecuado [ver figura 1]. Otros instrumentos clínicos que son útiles para predecir la supervivencia en pacientes con hepatopatía crónica incluyen la clasificación de Child-Plug [ver tabla 2] y el grado de ascitis.⁸ Por ejemplo, los pacientes con ascitis que no responden a diuréticos tienen menos del 50 porciento de probabilidad de sobrevivir un año sin trasplante.⁹ Debido a que la espera para un órgano es tan prolongada, es importante que estos pacientes sean referidos antes de que ocurran complicaciones terminales. Es más importante y difícil determinar el momento del trasplante en los pacientes con insuficiencia hepática fulminante; estos pacientes deben ser referidos a un centro de trasplantes en cuanto se realiza el diagnóstico.

Figura 1
Pronóstico en la cirrosis biliar primaria

Tabla 2 Clasificación de Child-Plugh

	Calificación		
	1	2	3
Encefalopatía (grado)	No	1-2	3-4
Ascitis	Ausente	Leve	Moderada
Bilirrubina (mg/dl)	1-2	2-3	>3
Albúmina (g/dl)	>3.5	2.8-3.5	<2.8
Tiempo de protrombina (segundos prolongados)	1-4	4-6	>6

PROCEDIMIENTOS QUIRURGICOS

El trasplante hepático es una cirugía compleja y prolongada que requiere anastomosis vasculares a la vena cava, la arteria hepática y la vena porta y, para la reconstrucción biliar, anastomosis término-terminal del conducto donador proximal al conducto distal del receptor. En los receptores con conductos alterados, el conducto donador debe anastomosarse al yeyuno usando un asa de Roux en Y. Pueden esperarse y prevenirse ciertas complicaciones después de la cirugía, incluyendo complicaciones peri y transoperatorias, inmunológicas, infecciosas y médicas de diversa índole.

Complicaciones perioperatorias y quirúrgicas

La complicación inmediata más seria después del trasplante hepático es su ausencia de función, que ocurre en el cinco a 10 por ciento de los trasplantes. En estos pacientes no existe recuperación de la función neurológica ni de la coagulopatía, y ocurre ictericia y acidosis progresivas. El retrasplante urgente es el único recurso para el paciente.

Otras complicaciones quirúrgicas importantes después del trasplante de hígado son la trombosis de la arteria hepática, la trombosis de la vena porta y complicaciones en las vías biliares, incluyendo fugas y obstrucción. De éstas, las complicaciones de las vías biliares son las más comunes. Por fortuna, la mayoría pueden manejarse con éxito por medio de técnicas endoscópicas.

Complicaciones inmunológicas (rechazo del injerto)

Se observan dos tipos de rechazo de aloinjerto después del trasplante hepático. El rechazo celular que suele manifestarse por elevación de los niveles de aminotransferasas, es el que se observa con más frecuencia entre seis y 10 semanas después del trasplante. El diagnóstico se confirma por biopsia de hígado, que refleja invasión celular de los pequeños conductos biliares y del endotelio vascular. La mayoría de los pacientes responden con rapidez al aumento de inmunosupresión con un bolo de esteroides u OKT3. El rechazo ductopénico es un proceso más indolente que suele presentarse como ictericia progresiva meses a años después del trasplante. Las biopsias de hígado revelan desaparición gradual de los conductos biliares intrahepáticos. Aunque en algunos casos los pacientes han sido rescatados con terapia con tacrolimus, la mayoría requiere retrasplante.

Complicaciones infecciosas

Las infecciones son de las complicaciones más serias después del trasplante de hígado.¹¹ En el periodo posoperatorio temprano los pacientes tienen especial riesgo de infecciones micóticas y por bacterias nosocomiales. La candidiasis y la aspergilosis siguen siendo de las infecciones más serias después del trasplante. Suelen ocurrir en los pacientes desnutridos, graves, y casi siempre son fatales. Después de los primeros meses posoperatorios la infección por citomegalovirus y la recurrencia del virus de la hepatitis B y C son mucho más prominentes. Es de gran importancia distinguir estas infecciones hepáticas del rechazo del aloinjerto.

Complicaciones médicas y del tratamiento inmunosupresor

El esquema inmunosupresor usado en la mayoría de los programas de trasplante durante la última década ha incluido ciclosporina y prednisona. Algunos centros han agregado azatioprina y otros han incluido tratamiento de inducción citolítica (en forma de preparaciones antilinfocito policlonales o monoclonales) durante los primeros 10 a 14 días posoperatorios. Varios programas de trasplante han sustituido a la ciclosporina con tacrolimus y han comenzado a usar nuevos agentes inmunosupresores, como el micofenilato mofetil.

El uso tanto de ciclosporina como de tacrolimus se asocia con varias complicaciones, incluyendo disfunción renal, toxicidad neurológica, hipertensión, lesión pancreática, alteraciones metabólicas y problemas dermatológicos. La mayoría de los pacientes que toman ciclosporina y tacrolimus pierden de 20 a 30 por ciento de la función renal en el primer año.¹² Si los niveles sanguíneos de estos medicamentos se vigilan con cuidado, la función renal se estabiliza, presentándose solo pérdida progresiva muy leve después. En ocasiones se desarrollan complicaciones neurológicas graves, incluyendo psicosis, crisis convulsivas y apraxia.¹³ Mucho más frecuentes son la cefalea, los temblores y varios dolores musculoesqueléticos. La hipertensión, que es común en pacientes que usan ciclosporina o tacrolimus, parece resultado de vasoconstricción periférica y renal.¹⁴ El daño pancreático y el desarrollo de diabetes mellitus insulín dependiente (DMID) son más comunes después del uso de tacrolimus. Los pacientes que reciben cualquiera de estos medicamentos pueden desarrollar hipercalemia e hiperuricemia. La ciclosporina, pero no el tacrolimus, se asocia con hiperplasia gingival e hipertrichosis, en especial en los brazos y la cara.

Tanto la ciclosporina como el tacrolimus se metabolizan en forma extensa en el hígado, principalmente a través de la enzima del citocromo P-450 IIIA. Por ello, ambas tienen numerosas interacciones farmacológicas. Los ejemplos más dramáticos incluyen interacciones con el ketoconazol y la fenitoína. El ketoconazol inhibe la enzima P-450 IIIA y puede causar un aumento dramático en los niveles circulantes de ciclosporina y tacrolimus. Por el contrario, la fenitoína induce la enzima, aumentando el metabolismo y dificultando el mantener niveles circulantes adecuados de ambos fármacos. Un número importante de otros fármacos de uso común tienen efecto sobre el metabolismo de la ciclosporina y el tacrolimus, y es importante tener en cuenta estas interacciones al tratar a los pacientes postrasplantados.

La mayoría de las complicaciones crónicas después del trasplante de hígado son secundarias al uso crónico de fármacos inmunosupresores. Las más comunes incluyen disfunción renal, hipertensión, diabetes, hipercalemia e hiperuricemia, hiperlipidemia y obesidad. La disfunción renal suele ser resultado de la combinación de enfermedad renal previa y el uso de ciclosporina o tacrolimus. En la mayoría de los casos la función renal permanece estable durante muchos años si se tiene cuidado de mantener niveles mínimos adecuados de estos agentes inmunosupresores; sin embargo, algunos pacientes requieren diálisis y quizá trasplante renal. La hipertensión casi siempre puede tratarse en forma eficaz combinando bloqueadores de los canales del calcio y betabloqueadores. La hipercalemia temporal puede manejarse con sulfonato de poliestireno de sodio. Si la hipercalemia es sostenida, la fludrocortisona es mejor tolerada por la mayoría de los pacientes. Aunque muchos enfermos sufren hiperuricemia después del trasplante hepático, pocos presentan gota. El tratamiento de la gota es difícil porque el alopurinol puede interferir con el metabolismo de la azatioprina, lo que causa leucopenia profunda e incluso grave y porque los antiinflamatorios no esteroideos pueden empeorar la función renal. La necesidad de tratamiento de la hiperlipidemia después del trasplante hepático sigue sin ser

clara. En los pacientes obesos sometidos a trasplante de hígado es importante alentar el ejercicio, limitar la ingesta de calorías y tratar cualquier estado depresivo.

EVOLUCION DESPUES DEL TRASPLANTE

La supervivencia después del trasplante de hígado ha mejorado en forma constante durante la última década. La mayoría de las instituciones reportan en la actualidad tasas de supervivencia a un año del 85 al 90 por ciento y a cinco años del 75 al 80 por ciento. La persona con supervivencia más larga después de un trasplante hepático continúa en buen estado 28 años después de la cirugía. La calidad de vida para la mayoría de los pacientes después de un trasplante exitoso es muy buena.¹⁵ La mayoría de los pacientes pueden regresar a trabajar y los físicamente activos han retornado a sus actividad, incluyendo corredores de maratón.

Trasplante de páncreas

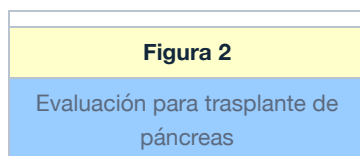
El trasplante de páncreas, que tiene por objeto lograr una sustitución fisiológica de insulina, es el único tratamiento que logra una euglucemia confiable en los pacientes con DMID. El trasplante de islotes (que incluye solo las células B del páncreas productoras de insulina) es una alternativa excitante; sin embargo, aún se considera un procedimiento experimental.

Desde el primer trasplante vascularizado de páncreas en 1966, se han realizado en todo el mundo alrededor de 7,500.^{16,17} Alrededor del 80 por ciento se han practicado con un riñón, del mismo donador (trasplante simultáneo de páncreas y riñón, TSPR), en receptores con insuficiencia renal inminente o que ya están en diálisis.¹⁷ El resto de los trasplantes se ha realizado en forma de trasplante de páncreas después del de riñón (TPDR) en pacientes diabéticos con un trasplante de riñón previo o como un trasplante de páncreas aislado (TPA) en pacientes diabéticos que no han sufrido daño renal importante.

Los objetivos del trasplante de páncreas son mejorar la calidad de vida de los pacientes con DMID, revertir las alteraciones metabólicas y evitar las complicaciones secundarias de la enfermedad. A pesar de estos objetivos tan loables, las complicaciones posoperatorias y la necesidad de inmunosupresión a largo plazo han hecho que el trasplante de páncreas siga siendo motivo de controversia, excepto en una subpoblación seleccionada de pacientes.

CANDIDATOS PARA TRASPLANTE

Durante la evaluación es esencial confirmar el diagnóstico de DMID, la presencia de complicaciones secundarias de la diabetes,¹⁸ determinar la capacidad del candidato para someterse a una cirugía mayor y descartar cualquier criterio de exclusión.¹⁸ El tipo de procedimiento a realizar se determina por el estado de función renal del receptor potencial [ver figura 2].



CONTRAINDICACIONES PARA EL TRASPLANTE

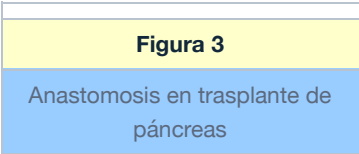
Los pacientes con una reserva cardiovascular insuficiente (v.gr., sugerida por un infarto del miocardio reciente), con fracción de eyección del ventrículo izquierdo menor del 50 por ciento o con evidencia por angiografía coronaria de enfermedad no corregible importante no deben someterse al trasplante¹⁸ [ver figura 2]. La exclusión de los pacientes con trastornos psiquiátricos importantes o con evidencia franca de incumplimiento evita la pérdida de injertos de páncreas. Además, el trasplante no es una opción para los

pacientes con infecciones o neoplasias activas.

Otros criterios de exclusión son motivo de controversia y dependen de cada centro de trasplante. La amputación de una extremidad por enfermedad vascular suele indicar vasculopatía gneralizada severa y sugiere una condición en la que el trasplante de páncreas no sería adecuado. Los pacientes que pesan más de 130 porciento de su peso ideal suelen tener resistencia a la insulina y, como resultado, no se benefician con el trasplante.¹⁸ La ceguera no puede revertire con el trasplante, aunque la calidad de vida mejora mucho. El tabaquismo persistente suele indicar poco cumplimiento por parte del paciente al que se le ha indicado en forma reiterada que debe abandonar este hábito. La disfunción neurogénica severa de la vejiga suele predecir un curso posoperatorio complicado y se considera una contraindicación en algunas instituciones.

PROCEDIMIENTOS QUIRURGICOS

La operación más empleada en los Estados Unidos¹⁹ incluye la colocación del injerto de páncreas en el cuadrante inferior derecho, con anastomosis de la vena portal a la vena iliaca común movilizada y de las arterias reconstruidas del páncreas a la arteria iliaca común [ver figura 3]. El duodeno del injerto se anastomosa a la vejiga movilizada. Algunos centros de trasplantes anastomosan el duodeno al intestino delgado del receptor, una técnica que es más popular en Europa. En el TSPR el riñón se coloca en el cuadrante inferior izquierdo.



Complicaciones perioperatorias y quirúrgicas

Además de la vigilancia general, en el periodo posoperatorio inmediato debe dedicarse especial atención a la función cardiopulmonar.¹⁹ Se administran infusiones de insulina durante algunos días para dejar que los islotes reposen. Debido a que muchos pacientes tienen alguna forma de gastropatía diabética, se requiere una sonda nasogástrica durante cuatro a siete días. También se coloca una sonda urinaria durante un periodo prolongado por la extensa área de anastomosis de la vejiga y la posibilidad de vejiga neurogénica.

Ocurren trombosis vasculares, la principal causa de falla no inmunológica del injerto pancreático, en el 12 porciento de los trasplantes (cinco porciento arteriales y siete porciento venosas), por lo general durante la primera semana después del trasplante.²⁰ Con raras excepciones, es imposible salvar el injerto y el retrasar la pancreatectomía del injerto pone en riesgo la vida del receptor.

Complicaciones inmunológicas (rechazo del injerto)

El rechazo es la causa principal de pérdida del injerto después del trasplante de páncreas. Las determinaciones urinarias de amilasa siguen siendo el parámetro bioquímico más útil para detectar el rechazo en los injertos de páncreas drenados a la vejiga. El rechazo debe sospecharse cuando los niveles de amilasa urinaria caen un 25 porciento por hora después de niveles basales postrasplante estables en dos mediciones consecutivas obtenidas con por lo menos 12 horas de separación. El rechazo puede confirmarse histológicamente por medio de muestras de tejido del injerto drenado a la vejiga obtenidas por medio de una técnica de biopsia transduodenal cistoscópica.²¹

Complicaciones médicas y complicaciones del tratamiento inmunosupresor

Después del rechazo, la deshidratación y la acidosis metabólica son los eventos adversos más comunes observados después del trasplante de páncreas. Existe una pérdida obligatoria de secreciones pancreáticas ricas en sodio y bicarbonato hacia las vías urinarias. Todos los receptores deben incrementar su ingesta de líquidos y sal, y la mayoría requieren suplementos continuos de bicarbonato por vía oral.

La pancreatitis del injerto, que también es común, se manifiesta por hiperamilasemia, dolor abdominal y del injerto. La mayoría de los injertos drenados a la vejiga pueden tratarse con éxito con drenaje de la vejiga a través de un catéter durante algunos días, aunque algunos requieren de derivación intestinal de las secreciones exócrinas.

Hasta hace poco la mayoría de los centros de trasplante de páncreas usaban tratamiento inmunosupresor de inducción con anticuerpos policlonales o monoclonales combinado con un esquema inmunosupresor triple (ciclosporina, azatioprina y prednisona). Sin embargo, los estudios sugieren que si la ciclosporina es sustituida por tacrolimus, existe una tasa menor de pérdidas de injerto por rechazo.²² Por lo tanto, el tacrolimus se ha convertido en la base del tratamiento inmunosupresor para el trasplante de páncreas. Las complicaciones asociadas con el tratamiento inmunosupresor son semejantes a las asociadas con el trasplante de hígado.

Evolución metabólica

El trasplante exitoso del páncreas logra la normalización de la glucosa y de los niveles de hemoglobina A_{1c}.¹⁸ Las pruebas de tolerancia a la glucosa son normales o casi normales, pero los niveles de insulina son más altos de lo normal. El drenaje venoso sistémico del injerto causa niveles elevados en plasma de insulina, lo que constituye un factor de regulación potente del metabolismo de lipoproteínas. Por ello, los pacientes con TSPR tienen un perfil de lípidos favorable comparado con los pacientes con DMID con trasplante de riñón.²³

Nefropatía, retinopatía, neuropatía y vasculopatía diabéticas

Un trasplante de páncreas funcional puede prevenir o disminuir la nefropatía que en ocasiones se desarrolla en los pacientes con un injerto renal. Un estudio reciente de biopsias de trasplante renal indicó una reducción significativa en la nefropatía diabética recurrente en los riñones de pacientes con TSPR después de dos y medio años.²⁴

Por el contrario, las lesiones glomerulares diabéticas no disminuyeron con el TPA. En un estudio se evaluó la biopsia renal antes y después del TPA en pacientes con DMID normourémicos comparando con biopsias en pacientes con DMID e hiperglucemia persistente no sometidos a TPA, y no se encontró diferencia significativa a los cinco años.²⁵

El trasplante de páncreas parece no afectar la retinopatía. Comparado con pacientes diabéticos sometidos a trasplante de riñón, los diabéticos que recibieron TSPR no tuvieron una influencia benéfica sobre la progresión de la retinopatía diabética avanzada.²⁶ Parece ser que el punto denominado de no retorno para la influencia sobre los cambios proliferativos en la retina ya ha pasado en el momento en que la mayoría de los pacientes es sometido al trasplante.

El restablecimiento del estado euglicémico por un trasplante exitoso de páncreas detiene o revierte la neuropatía diabética. En los pacientes con trasplante de riñón la neuropatía mejora al inicio al eliminar la uremia, pero tiende a empeorar posteriormente. En los enfermos que reciben trasplante de páncreas, la neuropatía motora y sensorial mejora durante un seguimiento más prolongado, aunque existe muy poca o ninguna mejoría en la disfunción autonómica.²⁷

No existen evidencias de que el trasplante de páncreas tenga un efecto benéfico sobre la macroangiopatía de la DMID. Sin embargo,

los receptores de TSPR muestran mejoría de la microangiopatía diabética si se compara con pacientes con DMID sometidos solo a trasplante de riñón.²⁸

EVOLUCION DESPUES DEL TRASPLANTE

La supervivencia de los pacientes es mayor del 90 porciento a un año y de 83 porciento a tres años. La supervivencia del injerto (con independiencia total de insulina) es mayor de 70 porciento a un año y 60 porciento a tres años. El trasplante de páncreas confiere otros beneficios potenciales, incluyendo mayor tolerancia a la glucosa, reducción de la enfermedad renal progresiva y mejoría de la neuropatía.

Calidad de vida

Existen pocos estudios prospectivos de calidad de vida y todos tienen dificultades de diseño. Sin embargo, la calidad de vida en términos de percepción general de salud, capacidad física y capacidad sexual es mayor para los receptores de TSPR que para los pacientes con DMID con trasplantes de riñón y mucho mayor que para los pacientes que permanecen en hemodiálisis.²⁹

Aspectos futuros sobre el trasplante

En la actualidad existen más fármacos inmunosupresores que nunca que se están probando en estudios clínicos extensos para determinar su seguridad y eficacia en pacientes con trasplantes.³⁰ Estos nuevos agentes suprimen el sistema inmune en forma más específica que los esquemas previos. Los estudios preclínicos predicen que las combinaciones seleccionadas de estos fármacos serán más eficaces, menos tóxicas y más específicas que los esquemas actuales, que incluyen ciclosporina, esteroides y azatioprina. El éxito de estos nuevos esquemas dirigirá el futuro de los trasplantes de hígado y páncreas.

El trasplante de islotes será el tratamiento de elección para los pacientes con DMID si se cuenta con mejores esquemas inmunosupresores y una mejor tecnología para preservar las células de los islotes. Al contar con un método menos riesgoso de trasplante de páncreas, los pacientes podrán recibir éstos antes de que se desarrollen complicaciones de la diabetes. Los nuevos inmunosupresores permitirán una mayor supervivencia y, por lo tanto, que se realicen más TPA. Existen esperanzas de que el trasplante de páncreas más temprano cause reducción en la retinopatía, nefropatía y vasculopatía en los pacientes con DMID.

También se espera que la investigación actual permita desarrollar un método para injertar células hepáticas aisladas, aunque este procedimiento requiere aún de tiempo. Otras investigaciones promisorias sugieren que en un futuro cercano se contará de equipos de apoyo hepático, para poder mantener con vida a los pacientes con insuficiencia hepática aguda y crónica hasta contar con un donador disponible.

Reconocimientos

Figuras 1, 2 Marcia Kammerer.

Figura 3 Tom Moore.

Bibliografía

1. Avery M, et al: Predicting recidivism after orthotopic liver transplantation for alcoholic liver disease. *Hepatology* 20:105, 1994
2. Samuel D, Muller R, Alexander G, et al: Liver transplantation in European patients with the hepatitis B surface antigen. *N Engl J Med* 329:1842, 1993 8247035
3. Gane EJ, Portman BC, Naoumov NV, et al: Long-term outcome of hepatitis C infection after liver transplantation. *N Engl J Med* 334:815, 1996 8596547
4. Schwartz ME, Sung M, Mor E, et al: A multidisciplinary approach to hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *J Am Coll Surg* 180:596, 1995 7749537
5. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, et al: Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 334:693, 1996 8594428
6. Hadengue A, Benahyoun M, Lebrec D, et al: Pulmonary hypertension complicating portal hypertension: prevalence and relation to splanchnic hemodynamics. *Gastroenterology* 100:520, 1991 1985048
7. Dickson ER, Grambsch PM, Fleming TR, et al: Prognosis in primary biliary cirrhosis: model for decision making. *Hepatology* 10:1, 1989 2737595
8. Oellerich M, Burdelski M, Lautz H, et al: Prediction of one-year pretransplant survival in patients with cirrhosis. *Hepatology* 14:1029, 1991 1959850
9. Runyon B: Care of patients with ascites. *N Engl J Med* 330:337, 1994
10. Lee WM: Acute liver failure. *N Engl J Med* 329:1862, 1993
11. Winston DJ, Emmanouilides C, Busittil RW: Infections in liver transplant recipients. *Clin Infect Dis* 21:1077, 1995 8589125
12. Jindal RM, Popescu I: Renal dysfunction associated with liver transplantation. *Postgrad Med J* 71:513, 1995 7479462
13. Wijdicks EFM, Wiesner RH, Krom RAF: Neurotoxicity in liver transplant recipients with cyclosporine immunosuppression. *Neurology* 45:1962, 1995
14. Textor SC: De-novo hypertension after liver transplantation. *Hypertension* 22:257, 1993
15. Levy MF, Jennings L, Abouljoud MS, et al: Quality of life improvements at one, two, and five years after liver transplantation. *Transplantation* 59:515, 1995 7878756

16. Kelly WD, Lillehei RC, Merkel FK, et al: Allograft transplantation of the pancreas and duodenum along with the kidney in diabetic nephropathy. *Surgery* 61:827, 1967 5338113
17. Sutherland DER, Gruessner A: Long-term function (> 5 years) of pancreas and from the international pancreas transplant registry database. *Transplant Proc* 27:2977, 1995
18. Stratta RJ, Larsen JL, Cushing K: Pancreas transplantation for diabetes mellitus. *Annu Rev Med* 46:281, 1995 7598465
19. Perkins JD, Fromme GA, Narr BJ, et al: Pancreas transplantation at Mayo: II. Operative and perioperative management. *Mayo Clin Proc* 65:483, 1990
20. Troppmann C, Gruessner AC, Benedetti E, et al: Vascular graft thrombosis after pancreatic transplantation: univariate and multivariate operative and nonoperative risk factor analysis. *J Am Coll Surg* 182:285, 1996 8605554
21. Kuhr CS, Davis CL, Barr D, et al: Use of ultrasound and cystoscopically guided pancreatic allograft biopsies and transabdominal renal allograft biopsies: safety and efficacy in kidney-pancreas transplant recipients. *J Urol* 153:316, 1995 7815571
22. Gruessner RWG, Burke GW, Stratta R, et al: A multicenter analysis of the first experience with FK506 for induction and rescue therapy after pancreas transplantation. *Transplantation* 61:261, 1996
23. Foger B, Konigsrainer A, Palos G, et al: Effect of pancreas transplantation on lipoprotein lipase, postprandial lipemia, and HDL cholesterol. *Transplantation* 58:899, 1994 7940733
24. Wilczek HE, Jaremko G, Tyden G, et al: Evolution of diabetic nephropathy in kidney grafts. *Transplantation* 59:51, 1995 7839428
25. Fioretto P, Mauer SM, Bilous RW, et al: Effects of pancreas transplantation of glomerular structure in insulin-dependent diabetic patients with their own kidneys. *Lancet* 342:1193, 1993 7901527
26. Wang Q, Klein R, Moss SE, et al: The influence of combined kidney-pancreas transplantation on the progression of diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 101:1071, 1994 8008349
27. Kennedy WR, Navarro X, Goetz FC, et al: Effects of pancreatic transplantation on diabetic neuropathy. *N Engl J Med* 322:1031, 1990 2320063
28. Abendroth D, Schmand J, Landgraf R, et al: Diabetic microangiopathy in type 1 (insulin-dependent) diabetic patients after successful pancreatic and kidney or solitary kidney transplantation. *Diabetologia* 34:S131, 1991 1936678
29. Esmatjes E, Ricart MJ, Fernandez-Cruz L, et al: Quality of life after successful pancreas-kidney transplantation. *Clin Transplant* 8:75, 1994 8019025
30. Morris RE: Mechanisms of action of new immunosuppressive drugs. *Ther Drug Monit* 17:564, 1995

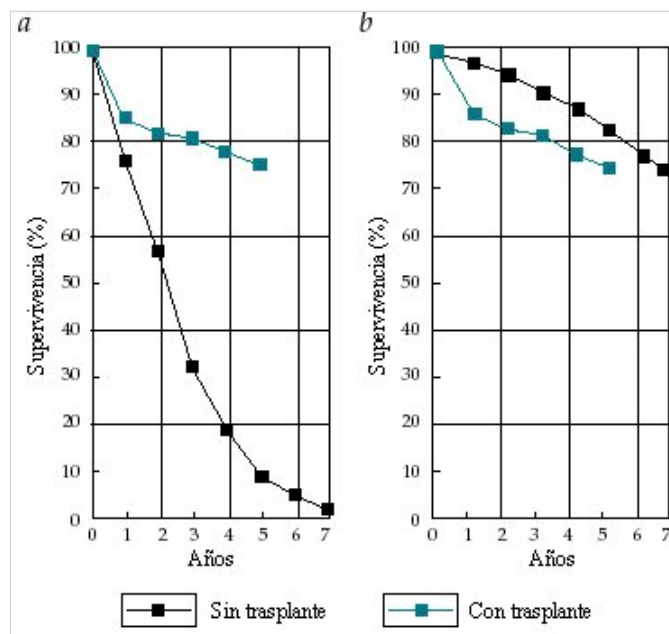


Figura 1 Pronóstico en la cirrosis biliar primaria Se muestran los contrastantes índices pronóstico de la Clínica Mayo para dos mujeres de 52 años de edad con historia de cirrosis biliar primaria. (a) Los resultados de laboratorio fueron bilirrubina 4.6 mg/dl, albúmina 3.0 g/dl y tiempo de protrombina 14 seg. La paciente tuvo edema leve y no estaba tomando diuréticos. El médico predijo una supervivencia sin trasplante de cinco a seis años. Con base en las predicciones de supervivencia del índice pronóstico, la paciente fue programada para trasplante en cuanto fue posible. (b) Los resultados de laboratorio fueron bilirrubina 1.0 mg/dl, albúmina 3.5 g/dl y tiempo de protrombina 12 segundos. La paciente no tenía edema ni tomaba diuréticos. Refería fatiga y su médico solicitó el trasplante lo más pronto posible. Con base en un examen sobre las predicciones de supervivencia según los índices pronósticos, la paciente recibió tratamiento para la fatiga y depresión sin someterse a trasplante.

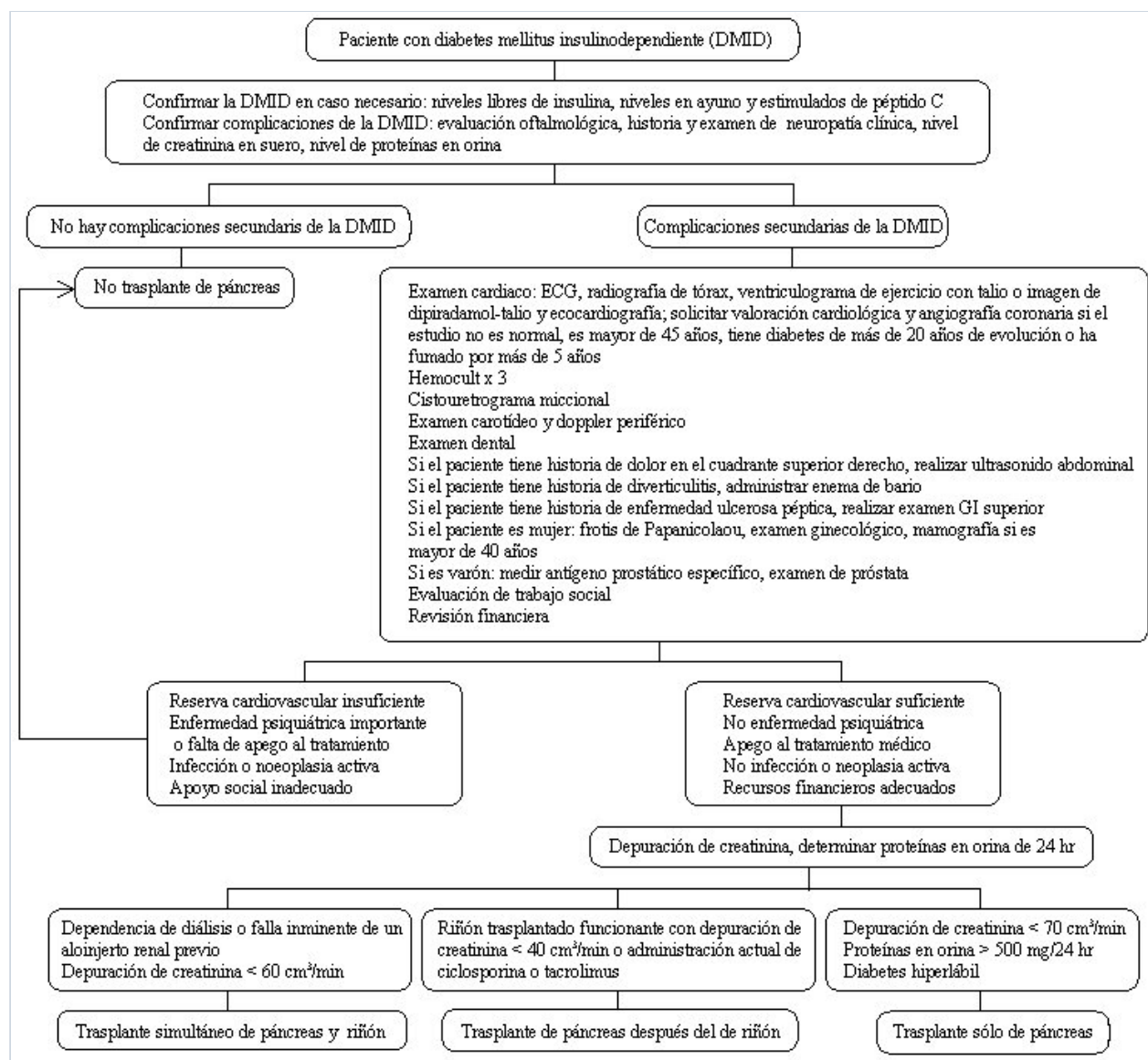


Figura 2 Evaluación para trasplante de páncreas. Algoritmo para la evaluación de los pacientes con diabetes mellitus insulino-dependiente (DMID) considerados candidatos a trasplante de páncreas.

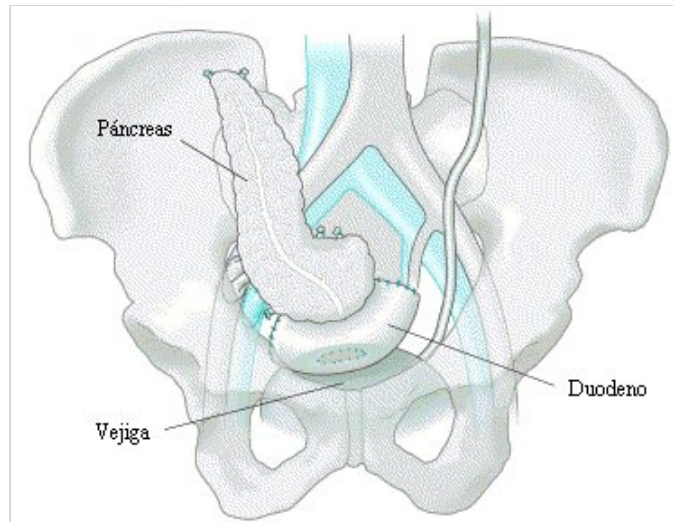


Figura 3 Anastomosis en trasplante de páncreas Durante el procedimiento de trasplante de páncreas, el injerto pancreaticoduodenal se anastomosa a la porción posterolateral de la vejiga.