McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Consideraciones anatómicas

El aparato gastrointestinal (GI) abarca de la boca al ano e incluye varios órganos con funciones diferentes, separados por esfínteres gruesos, especializados y con control independiente, que facilitan la creación de compartimientos. La pared del intestino está organizada en capas perfectamente definidas que contribuyen a las actividades funcionales de cada región. La mucosa actúa como una barrera que se opone al contenido luminal, o bien, como un lugar de transferencia de líquidos o nutrimentos. El músculo intestinal de fibra lisa media la propulsión de una región a la siguiente. Muchos de los órganos de estas vías poseen una capa serosa, que además de tener una función de sostén permite la penetración de algunas sustancias del exterior.

Las interacciones con otros órganos y sistemas satisfacen las necesidades de los intestinos y del cuerpo. Los conductos pancreaticobiliares transportan bilis y enzimas que vacían en el duodeno. Una abundante red de vasos es modulada por la actividad de las vías GI. Los conductos linfáticos participan en las actividades inmunitarias de los intestinos. Los nervios intrínsecos de la pared intestinal permiten el control básico para la propulsión y la regulación de los líquidos. Los estímulos nerviosos extrínsecos efectúan el control voluntario o involuntario en grados que son específicos para cada región intestinal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Funciones de las vías gastrointestinales

Las vías mencionadas tienen dos funciones básicas: asimilación de nutrimentos y eliminación de sustancias de desecho. La anatomía del intestino está organizada para cumplir con ambas. En la boca, el alimento es preparado, mezclado con la amilasa salival y liberado hacia la luz de las vías gastrointestinales. El esófago impulsa el bolo alimenticio al estómago y el esfínter inferior esofágico impide que el contenido estomacal refluya hacia la boca. La mucosa esofágica tiene una arquitectura pavimentosa protectora que no permite la difusión ni la absorción importantes. Las actividades propulsoras del esófago son exclusivamente aborales, es decir, impulsan en sentido descendente y contrario a la boca, y están coordinadas con la relajación de los esfínteres superior e inferior de dicho órgano durante la deglución.

El estómago continúa la preparación de los alimentos, al triturar y mezclar el bolo con pepsina y ácido. El ácido estomacal también esteriliza la porción superior del intestino. Las actividades motoras del estómago muestran variabilidad regional: 1) la porción proximal de dicho órgano cumple una función de almacenamiento al relajarse y acomodar los alimentos; 2) la porción distal del estómago presenta contracciones fásicas que impulsan los residuos sólidos hasta llevarlos hacia el píloro, en que son impulsados repetidas veces en sentido proximal para mayor mezclado, antes de ser vaciados en el duodeno, y 3) por último, el estómago secreta factor intrínseco para la absorción de la vitamina B_{12}.

El intestino delgado es el encargado de gran parte de la función de absorción de nutrimentos en la zona. La mucosa muestra una arquitectura vellosa, gracias a la cual se tiene una máxima superficie para la absorción, además de poseer enzimas y elementos de transporte especializados. En la porción proximal del duodeno, el alimento triturado en el estómago es mezclado con jugo pancreático y bilis para facilitar su digestión. El jugo pancreático contiene las principales enzimas para digerir carbohidratos, proteínas y grasas y también bicarbonato, para optimizar el pH y así activar las enzimas en cuestión. La bilis secretada por el hígado y almacenada en la vesícula resulta esencial para la digestión de los lípidos en los intestinos. El yeyuno, que es la porción proximal, tiene una estructura óptima para la absorción rápida de los nutrimentos degradados y de casi todos los minerales, en tanto que el íleon está mejor adaptado para la absorción de vitamina B_{12} y ácidos biliares. Ambas zonas también facilitan la eliminación de productos de desecho. La bilis contiene productos secundarios de la degradación de eritrocitos, toxinas, medicamentos metabolizados y no

metabolizados y colesterol. Gracias a la función motora del yeyuno y del íleon, los residuos no digeridos y los enterocitos desprendidos pasan al colon, para ser tratados en ese órgano. El yeyunoíleon termina en la unión ileocecal, estructura esfinteriana que impide el reflujo coloileal y conserva la esterilidad del intestino delgado.

El colon prepara el material de desecho para su evacuación controlada. La mucosa de dicho órgano deshidrata la materia excrementicia, de modo que de los 1 000 a 1 500 ml de heces que recibe diariamente del íleon, genera los 100 a 200 ml que son expulsados por el recto. El interior del colon está colonizado por innumerables bacterias que fermentan carbohidratos no digeribles y los ácidos grasos de cadena corta. El tiempo de tránsito en el esófago es del orden de segundos, pero la estancia del bolo en el estómago y después en el intestino delgado va de minutos a horas, en tanto que el desplazamiento por el colon necesita, en muchas personas, del transcurso de 24 h o más. Los perfiles motores del colon tienen un carácter "oscilatorio", lo que facilita el secamiento lento de los excrementos. La porción proximal del colon logra el mezclado y la absorción de líquidos, en tanto que la porción distal presenta contracciones peristálticas y movimientos en masa que logran la expulsión de las heces. El colon termina en el ano, estructura con control voluntario e involuntario para retener el bolo fecal hasta que es expulsado en un medio socialmente apropiado para cada cultura.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Modulación extrínseca de la función intestinal

La función gastrointestinal es modificada por factores que están fuera de los intestinos. A diferencia de otros órganos y sistemas, el tubo gastrointestinal está en continuidad física con el entorno externo. De ese modo, están siempre actuando mecanismos de protección contra los efectos nocivos de los alimentos, medicamentos, toxinas y microorganismos patógenos que a él llegan. Los mecanismos inmunitarios de la mucosa incluyen una población de linfocitos y células plasmáticas que está en la capa del epitelio y la lámina propia, reforzada por cadenas de ganglios linfáticos que impiden el paso de agentes nocivos a la circulación. Todas las sustancias que han sido absorbidas hacia la corriente sanguínea son filtradas por el hígado, cuando llega la sangre de la vena porta. Este órgano desintoxica muchos fármacos y toxinas por diversos mecanismos. Los nervios intrínsecos controlan gran parte de las actividades básicas de los intestinos, pero los estímulos nerviosos extrínsecos modulan funciones diversas. Las dos actividades bajo control voluntario son la deglución y la defecación. Muchos reflejos GI normales comprenden la intervención de vías del neumogástrico o de nervios esplácnicos. El eje encéfalo-intestinos activo modifica todavía más la función en regiones que no están bajo regulación voluntaria. Un ejemplo serían los estados de estrés, que alteran el tránsito por las vías gastrointestinales y también la función inmunitaria de los intestinos.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Aspectos generales de las enfermedades gastrointestinales

Las enfermedades de las vías mencionadas surgen a causa de anormalidades en el interior o el exterior de los intestinos y su intensidad varía desde las que producen síntomas leves sin ninguna complicación a largo plazo y las que causan manifestaciones intratables o resultados adversos. Las enfermedades pueden localizarse en un solo órgano o afectar de manera difusa a diversas localizaciones.

Clasificación de las enfermedades GI

Las enfermedades en cuestión son manifestaciones de las alteraciones de la asimilación de nutrimentos o en la evacuación de desechos o de las actividades de que dependen tales funciones importantes.

Alteraciones de la digestión y la absorción

Las enfermedades del estómago, los intestinos, el árbol biliar y el páncreas pueden alterar la digestión y la absorción de nutrimentos. Los cuadros con hipersecreción gástrica, como el síndrome de Zollinger-Ellison, lesionan la mucosa intestinal y apremian el tránsito por exceso de ácido estomacal. El síndrome más común de digestión deficiente en los intestinos, que es la deficiencia de lactasa, genera gases y diarrea después de ingerir algún producto lácteo, pero no tiene otros resultados adversos. Las deficiencias de otras enzimas intestinales originan síntomas similares después de ingerir otros azúcares sencillos. Por lo contrario, la enfermedad celíaca, la proliferación bacteriana excesiva, la enteritis infecciosa, la ileítis de Crohn y el daño por radiación originan anemia, deshidratación, trastornos de los electrólitos o malnutrición. La obstrucción de las vías biliares nacida de estenosis o de una neoplasia puede entorpecer y disminuir la digestión de las grasas. La menor liberación de enzimas pancreáticas en la pancreatitis crónica o en el cáncer del páncreas reduce la digestión intraluminal y puede ocasionar una malnutrición profunda.

Alteraciones de la secreción

Algunas enfermedades particulares de las vías gastrointestinales son consecuencia de la disregulación de la secreción intestinal. En el síndrome de Zollinger-Ellison, en la hiperplasia de células G, en el síndrome de retención antral y en algunas personas con ulceropatía duodenal hay hipersecreción de ácido gástrico. Por lo contrario, los sujetos con gastritis atrófica o anemia perniciosa liberan poco o ningún ácido. Las enfermedades inflamatorias e infecciosas del intestino

delgado y del colon motivan que se pierda líquido, por medio de una menor absorción o de una mayor secreción, pero por lo común no originan malnutrición. Entre los cuadros hipersecretorios del intestino delgado y del colon más frecuentes están las infecciones víricas agudas, las crónicas causadas por *Giardia* o criptosporidios, la proliferación bacteriana excesiva en el intestino delgado, la colitis microscópica, la diarrea de los diabéticos y el abuso de algunos laxantes. Causas menos frecuentes son los grandes adenomas vellosos del colon y las neoplasias endocrinas, con producción excesiva de transmisores secretagogos de origen tumoral, como sería el polipéptido intestinal vasoactivo.

Alteración del tránsito intestinal

Las alteraciones en el tránsito intestinal suelen ser consecuencia de obstrucciones mecánicas. La oclusión del esófago suele ser resultado de estenosis inducidas por ácido o por una neoplasia. La obstrucción pilórica surge por ulceropatía péptica o cáncer de estómago. La obstrucción del intestino delgado suele ser consecuencia de adherencias, pero puede aparecer en la enfermedad de Crohn y en las estenosis inducidas por radiación o fármacos y, con menor frecuencia, por cánceres. La causa más frecuente de obstrucción del colon es el cáncer de esta víscera, si bien en sujetos con enteropatía inflamatoria, algunos estados posinfecciosos y con el uso de algunos fármacos pueden aparecer estenosis de tipo inflamatorio.

El retraso de la propulsión también es consecuencia de la función motora desordenada del tubo digestivo. La *acalasia* se caracteriza por deficiente peristaltismo de la mayor parte del esófago y relajación incompleta del esfínter inferior de dicho órgano. La *gastroparesia* es el retraso sintomático del vaciamiento de alimentos sólidos o líquidos desde el estómago. La seudoobstrucción origina retrasos extraordinarios en el tránsito intestinal, por lesión de los nervios entéricos o del músculo de fibra lisa de la pared del intestino. El estreñimiento por tránsito lento surge cuando hay una disminución difusa de la propulsión en el colon. Dicho síntoma también es producido por anormalidades en el tramo rectoanal, como prolapso rectal, invaginación o imposibilidad de que el ano se relaje cuando se intenta la defecación.

Los trastornos por propulsión rápida son menos frecuentes que los que surgen por tránsito lento. El vaciamiento rápido del estómago se observa en el síndrome de vaciamiento acelerado después de la vagotomía y con la hipersecreción gástrica. Los perfiles motores demasiado intensos de intestinos o del colon constituyen factores de poca importancia en los síntomas de ciertos cuadros diarreicos peculiares. En el hipertiroidismo se apresura el tránsito y hay hiperdefecación.

Disregulación inmunitaria

Muchos cuadros inflamatorios de las vías gastrointestinales son consecuencia de alteraciones en la función inmunitaria de éstas. La inflamación de la mucosa en la *enfermedad celíaca* es consecuencia de la ingestión de alimentos que contienen gluten. Algunas personas con alergia alimentaria también muestran poblaciones inmunitarias alteradas. La *gastroenteritis eosinófila* es un cuadro inflamatorio en que hay importante número de eosinófilos en la mucosa. La *colitis ulcerosa* y la

enfermedad de Crohn son trastornos de origen indeterminado que originan daño en la mucosa, en particular en el colon. Las colitis microscópicas, las de tipo linfocítico y colagenoso, presentan infiltrados subepiteliales en el colon, sin daño visible de la mucosa. Bacterias, virus y protozoarios pueden producir ileítis o colitis en algunas poblaciones particulares de enfermos.

Disminución del riego sanguíneo intestinal

Algunas regiones de las vías gastrointestinales están expuestas al riesgo variable de daño isquémico por disminución en la corriente sanguínea. Se sabe de casos raros de gastroparesia que son consecuencia del bloqueo del tronco celíaco y de las arterias mesentéricas superiores. Trastornos más frecuentes son las isquemias intestinales y del colon, que surge a causa de embolia arterial, trombosis arterial o venosa y deficiencia de riego por deshidratación, sepsis, hemorragia o disminución del gasto cardíaco. Todos ellos pueden originar daños de la mucosa, con hemorragia e incluso perforación de la pared intestinal. Algunos casos de enterocolitis originadas por la radiación se caracterizan por disminución del riego sanguíneo de la mucosa.

Degeneración neoplásica

Todas las regiones de las vías gastrointestinales son susceptibles a la degeneración cancerosa, aunque en diversos grados. En Estados Unidos, el cáncer colorrectal es la neoplasia más frecuente y en forma típica aparece después de los 50 años de edad. En el mundo, el cáncer de estómago es particularmente prevalente en algunas regiones de Asia. El cáncer de esófago surge con el reflujo crónico de ácido o en personas con el antecedente de abuso de alcohol o de tabaco. Las neoplasias de yeyunoíleon son raras y aparecen vinculadas a algunos cuadros inflamatorios primarios. Los cánceres de ano se manifiestan en zonas en que hubo inflamación o infección de dicho órgano. Los cánceres de páncreas y vías biliares ocasionan dolor intenso, reducción de peso e ictericia y conllevan mal pronóstico. El carcinoma hepatocelular por lo común nace en el marco de la hepatitis vírica crónica o de cirrosis de otros orígenes. Casi todos los cánceres de vías GI nacen del epitelio; sin embargo, también se han identificado linfomas y neoplasias de otros tipos celulares.

Trastornos sin anormalidades orgánicas netas

Los trastornos más comunes de las vías GI no tienen repercusiones en los estudios bioquímicos ni de imagen e incluyen síndromes como el de colon irritable (*irritable bowel syndrome*, IBS), dispepsia funcional, dolor retroesternal extracardíaco y pirosis funcional. Los trastornos funcionales mencionados representan alteraciones en la función motora gastrointestinal; sin embargo, no se ha definido la importancia etiopatogénica de tales anormalidades. Las respuestas sensoriales viscerales demasiado intensas a estímulos nocivos pueden ocasionar molestias en los trastornos comentados. Los síntomas de algunos pacientes son consecuencia de la alteración de mecanismos de modificación de las sensaciones del dolor visceral en el sistema nervioso central. Las personas con trastornos funcionales de las vías GI y síntomas intensos a veces tienen notables perturbaciones emocionales que se detectan en las pruebas psicométricas.

Influencias genéticas

Muchas enfermedades de las vías GI son consecuencia de factores ambientales, pero otras poseen componentes hereditarios. Los parientes de personas con enteropatía inflamatoria (*inflammatory bowel disease*, IBD) tienen una predisposición genética intrínseca a presentar dicha enfermedad. En algunos trastornos hereditarios aparecen cánceres de colon y esófago. La pancreatitis hereditaria se debe a una mutación del gen del tripsinógeno catiónico. También se han descrito síndromes raros genéticos de dismotilidad. La agrupación familiar se observa incluso en trastornos funcionales de las vías GI, aunque pudiera ser consecuencia de un comportamiento aprendido en cuanto a enfermedades de tipo familiar y no a un factor hereditario verdadero.

Síntomas de las enfermedades de vías gastrointestinales

Los síntomas más comunes en tal región incluyen dolor abdominal, pirosis, náusea y vómito, alteración de la defecación, hemorragia gastrointestinal e ictericia (cuadro 271-1). Otros signos son disfagia, anorexia, reducción de peso, fatiga y manifestaciones extraintestinales.

Cuadro 271-1. Causas frecuentes de síntomas comunes de vías GI

Dolor abdominal	Náusea y vómito	Diarrea	Hemorragia GI	Ictericia obstructiva
Apendicitis	Fármacos	Infección	Ulceropatía	Cálculos en vías biliares
Litiasis biliar	Obstrucción de vías GI	Azúcares poco absorbibles	Esofagitis	Colangiocarcinoma
Pancreatitis	Trastornos motores	Enteropatía inflamatoria	Varices	Colangitis
Diverticulitis	Trastorno intestinal funcional	Colitis microscópica	Lesiones vasculares	Colangitis esclerosante
Enfermedad ulcerosa	Infección intestinal	Trastorno intestinal funcional	Neoplasias	Estenosis de la ampolla de Vater
Esofagitis	Embarazo	Enfermedad celíaca	Divertículos	Carcinoma de la ampolla de Vater
Obstrucción de vías GI	Endocrinopatías	Insuficiencia pancreática	Hemorroides	Pancreatitis
Enteropatía inflamatoria	Cinetosis	Hipertiroidismo	Grietas o fisuras	Tumor pancreático
Trastorno intestinal funcional	Enfermedades del sistema nervioso central	Isquemia	Enteropatía inflamatoria	
Enfermedad vascular		Tumor endocrino	Colitis infecciosa	
Causas ginecológicas				

Cálculos renales

Dolor abdominal

El dolor mencionado suele surgir en enfermedades GI y en trastornos extraintestinales como los que afectan a las vías genitourinarias, la pared abdominal, el tórax o la columna vertebral. El dolor visceral por lo común se localiza en la línea media y su carácter es impreciso, en tanto que el dolor parietal está delimitado y preciso, según la descripción del enfermo. Entre las enfermedades inflamatorias frecuentes que tienen al dolor como componente se encuentran la úlcera péptica, la apendicitis, las diverticulitis, el síndrome de colon irritable y la enterocolitis infecciosa. Otras causas intraabdominales de dolor comprenden la litiasis biliar y la pancreatitis. Entre los cuadros viscerales no inflamatorios que originan dolor están la isquemia mesentérica y las neoplasias. Las causas más frecuentes de dolor abdominal son la IBS y la dispepsia funcional.

Pirosis

El cuadro en cuestión, que es una sensación ardorosa retroesternal, afecta de manera intermitente por lo menos a 40% de la población. En su forma clásica, se piensa que es resultado del reflujo gastroesofágico excesivo de ácido. Sin embargo, algunos pacientes muestran una exposición normal del esófago al ácido y quizá su trastorno provenga de una hipersensibilidad de los nervios que se distribuyen en la mucosa esofágica.

Náusea y vómito

Los dos signos en cuestión son causados por enfermedades GI, medicamentos, toxinas, infecciones agudas y crónicas, trastornos endocrinos, alteraciones laberínticas y enfermedades del sistema nervioso central. Las causas mejor definidas dentro de las vías GI incluyen la obstrucción mecánica del yeyunoíleon; sin embargo, también ocasionan síntomas intensos las alteraciones de la propulsión, como la gastroparesia y la seudoobstrucción intestinal. Como ocurre en el caso del dolor abdominal, la IBS y la dispepsia funcional suelen producir náusea y vómito.

Alteración de la defecación

La alteración de los hábitos defecatorios es un síntoma frecuente en casos de enfermedades GI. El estreñimiento se define como la defecación poco frecuente, el esfuerzo con la defecación (pujar), la expulsión de excrementos duros o una sensación de que fue incompleta la evacuación de heces (tenesmo). Entre las causas del estreñimiento están obstrucciones, trastornos motores del colon, uso de medicamentos y endocrinopatías como el hipotiroidismo y el hiperparatiroidismo. A veces se señala diarrea en forma de defecaciones frecuentes, expulsión de excrementos blandos o acuosos, urgencia para defecar o una sensación de tenesmo. En el diagnóstico diferencial de la diarrea intervienen innumerables entidades que incluyen infecciones, cuadros inflamatorios, malabsorción y uso de medicamentos. El síndrome de colon irritable origina estreñimiento, diarrea o un cuadro en que alternan uno y otra. Es frecuente en el síndrome mencionado la expulsión de moco en los excrementos, en tanto que la expulsión de pus caracteriza a las enfermedades inflamatorias. En

casos de malabsorción aparece esteatorrea.

Hemorragia GI

Cualquier porción de las vías gastrointestinales puede sangrar. Con mayor frecuencia, la hemorragia de la zona alta de las vías GI incluye en su cuadro inicial melena o hematemesis, en tanto que la de las vías bajas origina expulsión de sangre roja viva o excrementos de color rojo oscuro. A pesar de lo mencionado, a veces por el recto se expulsa sangre roja que proviene de zonas altas que sangran vivamente, en tanto que la pérdida lenta de sangre en el colon ascendente puede ocasionar melena. El cuadro inicial de la hemorragia crónica lenta puede ser el de una anemia ferropénica. Las causas más frecuentes de hemorragia GI alta son las ulceropatías, la gastroduodenitis y la esofagitis. Otras causas incluyen hipertensión porta, cánceres, desgarros en la unión gastroesofágica y lesiones vasculares. Las causas más frecuentes de hemorragia GI baja incluyen hemorroides, grietas en el ano, divertículos y malformaciones arteriovenosas. Otras entidades comprenden neoplasias, enteropatía inflamatoria, isquemia, colitis infecciosa y otras lesiones vasculares.

Ictericia

El signo mencionado puede ser manifestación de enfermedades prehepáticas, intrahepáticas o posthepáticas. Entre estas últimas están los trastornos de las vías biliares como coledocolitiasis, colangitis, estenosis y neoplasias y trastornos pancreáticos como inflamación aguda o crónica de tal glándula, estenosis y cáncer.

Otros síntomas

Otros síntomas también denotan la presencia de alguna enfermedad de las vías GI. La disfagia, la odinofagia y el dolor retroesternal inexplicado sugieren algún trastorno del esófago. El paciente con trastornos esofagofaríngeos señala una sensación de "globo", que también se observa en trastornos funcionales de las vías comentadas. La reducción de peso, la anorexia y la fatiga son síntomas inespecíficos de cánceres, inflamaciones, trastornos motores del intestino y enfermedades del páncreas, de la mucosa del intestino delgado y de diversos cuadros psiquiátricos. El paciente señala a veces fiebre en caso de enfermedades inflamatorias, pero la respuesta febril la producen asimismo los cánceres. Los trastornos de las vías GI originan también síntomas extraintestinales. La enteropatía inflamatoria se vincula con disfunción hepatobiliar, lesiones de la piel y los ojos y artritis. La enfermedad celíaca puede aparecer junto con la dermatitis herpetiforme. La ictericia origina a veces prurito. Por lo contrario, diversas enfermedades de índole general pueden tener manifestaciones gastrointestinales. El lupus diseminado origina a veces isquemia del intestino, con un cuadro inicial de dolor o hemorragia. El estrés sobreagudo o las quemaduras graves pueden ocasionar úlceras gástricas.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Evaluación del enfermo con patología de las vías gastrointestinales

La evaluación de la persona con enfermedad de las vías mencionadas comienza con el interrogatorio y la exploración física minuciosos. En casos escogidos conviene la investigación con diversos estudios orientados a valorar la estructura o la función de las vías GI. Algunos sujetos presentan signos normales en tales estudios de diagnóstico. En ellos, se utilizan perfiles sintomáticos validados para el diagnóstico más firme de un trastorno funcional.

Anamnesis

La anamnesis de la persona en quien se sospecha una enfermedad de las vías GI posee varios componentes. La fecha en que surgieron los síntomas puede sugerir causas específicas. Los síntomas de evolución breve por lo común son consecuencia de infección aguda, exposición a toxinas o inflamación o isquemia de comienzo brusco. Los síntomas de vieja fecha denotan la posibilidad de algún cuadro inflamatorio o neoplásico crónico o de un trastorno funcional. La ingestión de alimentos empeora los síntomas originados por obstrucción mecánica, isquemia, enteropatía inflamatoria y trastornos gastrointestinales funcionales. Por lo contrario, el consumo de alimentos o de antiácidos puede aplacar los síntomas de úlcera. Las características y la duración de los síntomas pueden sugerir algunas causas básicas. El dolor de las úlceras surge a intervalos intermitentes que se prolongan durante semanas o meses, en tanto que el de vías biliares comienza en forma repentina y dura varias horas. El dolor de la inflamación aguda, como en el caso de la pancreatitis grave, es intenso y persiste días o semanas. Los alimentos desencadenan la aparición de diarrea en algunos casos de enteropatía inflamatoria y colon irritable, en tanto que la defecación aplaca las molestias en ambos trastornos. Los trastornos gastrointestinales funcionales son exacerbados por el estrés. El despertamiento repentino de la persona que duerme sugiere un cuadro orgánico y no un trastorno funcional. La diarrea por malabsorción suele mejorar con el ayuno, en tanto que la de tipo secretorio persiste aunque no se ingiera alimento alguno.

La relación de los síntomas con otros factores disminuye el número de posibilidades diagnósticas. Los síntomas de obstrucción en una persona con el antecedente de haber sido operada del vientre plantean la posibilidad de adherencias, en tanto que los excrementos blandos después de una gastrectomía o una extirpación de la vesícula sugieren síndrome de vaciamiento rápido o de diarrea ulterior a colecistectomía. El comienzo de síntomas después de un viaje obliga a investigar la posibilidad de una infección intestinal. Algunos medicamentos originan dolor, alteración de la

defecación o hemorragias GI. La pérdida de sangre en la porción inferior de las vías GI suele ser consecuencia de neoplasias, divertículos o lesiones vasculares en un anciano, y de anormalidades anorrectales o enteropatía inflamatoria en una persona más joven. La enfermedad celíaca prevalece en individuos de ascendencia irlandesa, en tanto que la enteropatía inflamatoria es más frecuente en algunos grupos judíos. Los antecedentes sexuales plantean la posibilidad de enfermedades de transmisión sexual o de alguna inmunodeficiencia.

En los últimos 20 años, muchos grupos de trabajo han aceptado plantear y definir criterios sintomáticos y así mejorar el diagnóstico de los trastornos funcionales de las vías gastrointestinales y llevar al mínimo el número de métodos diagnósticos no necesarios que podrían practicarse. Los llamados *criterios de Roma* son los más aceptados y se basan en síntomas. Cuando se compararon con datos de investigaciones estructurales, los criterios de Roma presentaron especificidades diagnósticas mayores de 90% en muchos de los trastornos funcionales de las vías gastrointestinales.

Exploración física

Los datos de la exploración física complementan los obtenidos en el interrogatorio. Las anormalidades de los signos vitales aportan indicios diagnósticos y orientan en cuanto a la necesidad de intervenciones inmediatas. La presencia de fiebre sugiere inflamación o neoplasia. Si hay pérdida hemática notable, deshidratación, septicemia o alteraciones del sistema nervioso autónomo, no será raro observar cambios ortostáticos. Las alteraciones de la piel, los ojos o las articulaciones pueden orientar hacia entidades específicas. El estudio del cuello con evaluación de la deglución permite saber si hay disfagia. Las manifestaciones iniciales de las enfermedades cardiopulmonares pueden consistir en dolor abdominal o náusea; por esa razón, es importante explorar los pulmones y el corazón. Por medio del tacto vaginal se puede saber si el dolor abdominal proviene del aparato reproductor de la mujer. En el tacto rectal se puede identificar sangre, lo cual denota a veces lesión de la mucosa intestinal o neoplasia, o una tumoración inflamatoria palpable como en la apendicitis. Las alteraciones metabólicas y los trastornos motores de las vías gastrointestinales se acompañan a veces de neuropatía periférica.

La inspección del abdomen puede revelar la presencia de distensión por obstrucción, tumores o ascitis o anormalidades vasculares en el caso de algunas hepatopatías. En la pancreatitis grave aparecen equimosis. En la auscultación se detectan soplos o roces por enfermedades de vasos o neoplasias del hígado. El silencio intestinal o ausencia de ruidos es manifestación de íleo adinámico, en tanto que los ruidos de tono alto hiperactivos caracterizan a la obstrucción intestinal. Por medio de la percusión se valora el tamaño del hígado y también por ella se detecta la matidez cambiante propia de la ascitis. En la palpación se pueden identificar hepatoesplenomegalia y también masas neoplásicas o inflamatorias. La exploración del abdomen es útil para valorar el dolor inexplicado. La isquemia intestinal desencadena un dolor intenso espontáneo, pero escaso dolor a la palpación. Los individuos con dolor de origen visceral pueden mostrar molestias generalizadas, en tanto que los que tienen dolor parietal o peritonitis presentan un dolor bien delimitado, a menudo con una actitud involuntaria de defensa, rigidez o rebote. Las personas con dolor musculoesquelético de la pared

abdominal pueden presentar exacerbación del dolor a la palpación con las maniobras de Valsalva o con la elevación del miembro inferior en extensión.

Métodos para la evaluación del paciente

Los datos de los estudios de laboratorio, radiográficos y gammagráficos son útiles para corroborar el diagnóstico cuando se sospecha la presencia de enfermedades de las vías GI. El aparato GI también puede estudiarse desde el interior, por medio de endoscopias de las porciones alta o baja, y mediante el análisis del contenido luminal. Los resultados de dichos métodos pueden complementarse con técnicas histopatológicas en tejidos gastrointestinales.

Métodos de laboratorio

Algunos métodos escogidos de laboratorio facilitan el diagnóstico de las enfermedades de las vías GI. La anemia ferropénica sugiere pérdida de sangre por la mucosa, en tanto que la deficiencia de vitamina B_{12} puede ser consecuencia de alteraciones del yeyunoíleon, estómago o páncreas. Una y otra entidades pueden ser consecuencia del insuficiente consumo de alimentos. En los cuadros inflamatorios se identifican leucocitosis y aumento de la tasa de eritrosedimentación, en tanto que en los trastornos vinculados a viremias puede aparecer leucopenia. El vómito o la diarrea intensos desencadenan perturbaciones de los electrólitos, anormalidades acidobásicas y aumento del nitrógeno ureico en sangre. El ascenso de los niveles de enzimas pancreáticas o del hígado sugiere una afección pancreática, biliar o hepática. Se miden los niveles de hormonas tiroideas, cortisol y calcio para descartar causas endocrinológicas de los síntomas de vías GI. En mujeres jóvenes con náusea no explicada conviene practicar una prueba de embarazo. También en las enfermedades reumáticas como el lupus eritematoso generalizado o la esclerodermia se pueden practicar métodos serológicos. Las concentraciones de hormonas se miden cuando se sospecha alguna neoplasia del sistema endocrino. Los cánceres intraabdominales generan marcadores que incluyen al antígeno carcinoembrionario, en tanto que la dismotilidad de origen paraneoplásico conlleva la aparición de anticuerpos contra las neuronas. Se extraen muestras de otros líquidos en algunas circunstancias. El líquido ascítico se analiza para detectar infección, cánceres o signos de hipertensión porta. El líquido cefaloraquídeo se estudiará si se sospecha que el vómito tiene su origen en el sistema nervioso central. En muestras de orina se hacen estudios de cribado para detectar un tumor carcinoide, una porfiria o una intoxicación por metales pesados.

Contenido luminal

El contenido luminal se examina a veces para obtener indicios útiles en el diagnóstico. Las muestras de excremento se cultivan en busca de patógenos bacterianos o en ellas se buscan leucocitos o parásitos. El material de aspiración duodenal se estudia en busca de parásitos o se cultiva para identificar una proliferación bacteriana excesiva. La grasa de las heces se cuantifica en casos de posible malabsorción. También en cuadros diarreicos se miden los electrólitos y la osmolaridad de los excrementos. Si en ellos la diferencia osmótica es mayor de 100 mosm/L, surgirá la posibilidad de una diarrea osmótica. Se efectuarán estudios de cribado en busca de laxantes si se sospecha

abuso de éstos. También se cuantifica el ácido estomacal para descartar el síndrome de Zollinger-Ellison. La valoración del pH esofágico se efectúa cuando los síntomas de reflujo ácido son refractarios al tratamiento. El jugo pancreático se estudia para medir el nivel de enzimas o el contenido de bicarbonato y así descartar la insuficiencia exocrina de la glándula.

Endoscopia

Es posible estudiar las vías gastrointestinales por medio de la endoscopia y con ella se puede esclarecer el diagnóstico de las causas de hemorragia, dolor, náusea y vómito, reducción de peso, alteraciones de la función intestinal y fiebre. El cuadro 271-2 incluye las indicaciones más comunes para practicar los principales métodos endoscópicos. Los que se hacen en la zona alta de las vías GI valoran el esófago, el estómago y el duodeno, en tanto que la colonoscopia estudia el colon y la porción distal del íleon. La endoscopia de vías GI altas es recomendable como el primer método de estudio anatómico que se realice en sujetos con hemorragia en la zona alta de dichas vías, sospecha de ulceropatía, esofagitis, neoplasia, malabsorción y metaplasia de Barrett, porque con ella es posible observar de manera directa la anormalidad y obtener un fragmento para biopsia. La colonoscopia es la técnica más indicada para el cribado en busca de cáncer de colon y la vigilancia de tal neoplasia; para el diagnóstico de colitis secundaria a infección, isquemia, radiación y enteropatía inflamatoria y para identificar las causas de hemorragia en la porción baja de las vías GI. Por medio de la sigmoidoscopia se explora el colon hasta el ángulo esplénico y por lo común se utiliza para descartar la inflamación u obstrucción de la zona distal del colon en personas jóvenes que no tienen un peligro notable de cáncer de tal órgano. Cuando hay una hemorragia inexplicada de las vías GI que es consecuencia de malformaciones arteriovenosas o úlceras superficiales, se hace un estudio del yeyunoíleon por medio de una enteroscopia anterógrada o endoscopia por medio de cápsula. Con el uso de la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (*endoscopic retrograde cholangiopancreaticography*, ERCP) se puede corroborar la presencia de enfermedades del páncreas y de las vías biliares. La ecografía endoscópica es útil para evaluar la magnitud del proceso en cánceres de vías GI y también para descartar una coledocolitiasis, buscar una pancreatitis, hacer el drenaje de seudoquistes pancreáticos y valorar la continuidad anal.

Cuadro 271-2. Indicaciones más frecuentes para practicar la endoscopia

Endoscopia de vías GI altas	Colonoscopia	Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica	Ecografía / endoscopia
Dispepsia a pesar del tratamiento	Detección del cáncer	Ictericia	Estadificación de cánceres
Dispepsia con signos de alteración orgánica	Hemorragia en zonas bajas de vías GI	Síntomas después de operaciones en vías biliares	Identificación y biopsia de masas submucosas
Vómito rebelde	Anemia	Colangitis	Cálculos en colédoco

Disfagia	Diarrea	Pancreatitis por litiasis biliar	Pancreatitis crónica
Hemorragia en zonas altas de vías GI	Polipectomía	Tumor en páncreas/vías biliares/ampolla de Vater	Drenaje de seudoquiste
Anemia	Obstrucción	Pancreatitis no explicada	Grandes pliegues gástricos
Reducción de peso	Anormalidades radiológicas y práctica de biopsia	Pancreatitis con dolor persistente	Continuidad anal
Malabsorción	Vigilancia del cáncer:	Fístulas	
Anormalidades radiológicas y práctica de biopsia	Antecedentes familiares, antecedentes de pólipos/cáncer, colitis	Anormalidades radiológicas y práctica de biopsia	
Polipectomía	Paliación de neoplasias	Drenaje pancreático biliar	
Colocación de gastrostomía	Extracción de cuerpos extraños	Obtención de muestras de bilis	
Vigilancia de la metaplasia de Barrett		Manometría en esfínter de Oddi	
Paliación de neoplasias			
Obtención de muestras de tejido/ líquido duodenal			
Extracción de cuerpos extraños			

Estudios radiográficos y gammagráficos

Por medio de estudios radiográficos se valora al paciente en busca de enfermedades de estructuras de las vías gastrointestinales y extraluminales. El uso del material de contraste ingerido o aplicado por el recto, como el bario, permite la definición de la mucosa desde el esófago hasta el colon sigmoide y el recto. Mediante la radiografía con medio de contraste también se pueden valorar el tránsito intestinal y la disfunción del piso pélvico. La deglución de la papilla de bario es el procedimiento inicial usado para evaluar la disfagia y así descartar anillos o estenosis sutiles y buscar la acalasia, en tanto que los estudios radiográficos con material de contraste en el yeyunoíleon permiten identificar con certeza tumores intestinales e ileítis de Crohn. Las enemas de contraste se realizan cuando no se obtienen resultados satisfactorios o está contraindicada la colonoscopia. Por medio de la ecografía y la tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT), se valoran regiones que no son accesibles al endoscopio o a los estudios con material de

contraste como el hígado, el páncreas, la vesícula biliar, los riñones y el plano retroperitoneal. Los procedimientos comentados son útiles para diagnosticar masas patológicas, acumulaciones de líquidos y organomegalias. La ecografía es el método inicial para valorar la presencia de litiasis biliar. Se está valorando la colonoscopia o la CT como métodos útiles para el cribado del cáncer del colon. La resonancia magnética permite evaluar la circulación mesentérica e identificar en ella la exclusión arterial, valorar los conductos pancreaticobiliares y descartar neoplasias, cálculos y colangitis esclerosante, y el hígado, para detectar tumores benignos o malignos. Por medio de la angiografía se descarta la isquemia mesentérica y se valora la propagación de metástasis o cánceres. Las técnicas angiográficas también permiten acceder al árbol biliar, para estudiar la ictericia obstructiva. La tomografía con emisión de positrones podría tornarse un método útil para diferenciar entre la pancreatopatía cancerosa y la benigna.

Por medio de los gammagramas se valoran anormalidades estructurales y se cuantifica el tránsito luminal. Los gammagramas con radioisótopos para detectar hemorragias localizan los sitios sangrantes en las personas que lo hacen abundantemente, a fin de orientar el tratamiento con endoscopia, angiografía u operaciones quirúrgicas. El uso de gammagramas con leucocitos marcados con isótopos radiactivos permite identificar abscesos intraabdominales no detectados en la tomografía computadorizada. Los datos de la gammagrafía de vías biliares complementan los de la ecografía en la evaluación de la colecistitis. La gammagrafía para cuantificar el vaciamiento esofágico y gástrico es una técnica con utilidad probada, en tanto que se usan con menor frecuencia procedimientos para medir el tránsito por el yeyunoíleon o el colon.

Estudios histopatológicos

Las muestras de biopsia de fragmentos de mucosa del aparato digestivo obtenidos durante la endoscopia son útiles para detectar enfermedades inflamatorias, infecciosas o neoplásicas. El estudio de fragmentos de recto obtenidos en planos profundos es útil en el diagnóstico histopatológico de la enfermedad de Hirschsprung o la presencia de amiloide. La biopsia de hígado está indicada en sujetos con anormalidades en los estudios de la función hepática, ictericia inexplicada, después del trasplante de hígado para descartar un rechazo y para definir el grado de inflamación en sujetos con hepatitis vírica crónica antes de emprender la administración de antivíricos. Los fragmentos obtenidos durante la CT o la ecografía permiten la búsqueda de otros trastornos intraabdominales en regiones no accesibles a la endoscopia.

Métodos funcionales

Los métodos para valorar la función gastrointestinal aportan datos de enorme utilidad cuando con los estudios estructurales no se corrobora el diagnóstico. Además de los estudios de ácido gástrico y función pancreática, las técnicas manométricas regionales permiten la evaluación funcional de la actividad motora. La manometría esofágica es útil en casos de sospecha de acalasia, en tanto que la misma técnica permite identificar la seudoobstrucción en el yeyunoíleon. La manometría anorrectal se utiliza en casos de incontinencia no explicada o estreñimiento por disfunción de la zona rectosigmoide. En la manometría de las vías biliares se busca identificar la disfunción del

esfínter de Oddi, ante un dolor de las vías mencionadas no explicado. La electrogastrografía valora la actividad eléctrica del estómago en personas con náusea y vómito, en tanto que la electromiografía valora la función anal en la incontinencia fecal.

Tratamiento

Las opciones terapéuticas en la persona con enfermedad GI dependen de la causa de los síntomas. Los tratamientos actuales incluyen modificaciones de la ingesta alimenticia, medicamentos, endoscopia o técnicas radiológicas con intervenciones, operaciones quirúrgicas y métodos orientados a corregir influencias externas.

Métodos de modificación nutricional

Las modificaciones alimentarias en caso de enfermedades de vías GI incluyen terapéuticas que sólo aplacan los síntomas; otras que corrigen defectos patológicos y medidas que sustituyen la ingesta normal de alimentos por el uso de fórmulas enterales o parenterales. Entre las modificaciones que mejoran los síntomas pero que no revierten alguna anormalidad orgánica, están la restricción de lactosa en casos de deficiencia de lactasa; el uso de preparados líquidos en situaciones de gastroparesia, restricciones de carbohidratos en el síndrome de vaciamiento rápido y dietas con alto contenido de fibra vegetal en el colon irritable. Un ejemplo de modificación que sirve como terapéutica primaria para corregir la inflamación de la mucosa es la dieta sin gluten en la enfermedad celíaca. Los triglicéridos de cadena mediana administrados por vía intestinal sustituyen a las grasas normales en las personas con síndrome de intestino corto o afección grave del íleon. La introducción de preparados líquidos a través de un orificio de gastrostomía se realiza en aquellos en quienes es muy difícil la deglución segura. La alimentación enteral a través de un orificio de yeyunostomía es un método por considerar en los síndromes de dismotilidad gástrica que impiden la alimentación a través del estómago. La sobrealimentación intravenosa se utiliza en personas con disfunción generalizada de las vías gastrointestinales que no toleran o no pueden mantenerse con nutrición enteral.

Farmacoterapia

Se cuenta con algunos medicamentos para combatir las enfermedades GI. Se consumen innumerables recursos asistenciales en productos que se adquieren sin receta (*over the counter*, OTC). La terapéutica breve o continua utiliza muchas clases de fármacos que se adquieren con receta. Han tenido gran aceptación muchísimos tratamientos "alternativos" para los trastornos de vías GI en que no se obtiene alivio completo con los tratamientos adicionales.

Agentes que se obtienen sin receta (OTC)

Los agentes mencionados se reservan para combatir síntomas leves de vías GI. Los antiácidos y los antagonistas de receptores histamínicos H_2 aplacan los síntomas de reflujo gastroesofágico y dispepsia, en tanto que los antiflatulentos y los adsorbentes disminuyen los síntomas originados por los gases. Contra el estreñimiento se usan suplementos de fibra vegetal, reblandecedores de heces, enemas y laxantes. Estos últimos se dividen en estimulantes, laxantes salinos y azúcares de poca

absorción. Los antidiarreicos que se adquieren sin receta incluyen combinaciones de caolín y pectina y loperamida. Las enzimas suplementarias comprenden comprimidos de lactasa contra la intolerancia a la lactosa, y galactosidasa alfa bacteriana para tratar el exceso de gases. En términos generales, un profesional sanitario debe supervisar el empleo de todos los productos que se adquieren sin receta que se utilizan por largo tiempo.

Fármacos que se adquieren con receta

Los fármacos que se usan contra las enfermedades de las vías GI constituyen un foco de gran interés para las compañías farmacéuticas. Se recomienda el uso de supresores potentes de ácido, incluyendo los productos que inhiben la bomba de protones, para combatir el reflujo ácido, cuando los preparados que se venden sin receta son insuficientes. A veces se utilizan en el tratamiento de las úlceras gastrointestinales agentes citoprotectores. Los productos procinéticos estimulan la propulsión y el peristaltismo en casos de gastroparesia, seudoobstrucción y estreñimiento y asimismo, se usan en los trastornos funcionales. También se recetan, en casos de estreñimiento que no cede con otros agentes, soluciones isotónicas que contienen polietilenglicol. Entre los antidiarreicos que se adquieren con receta están los opiáceos, los antiespasmódicos anticolinérgicos, los tricíclicos, los fijadores de ácidos biliares y los antagonistas de la serotonina. Son útiles en el dolor abdominal funcional y el colon irritable los antiespasmódicos, los antidepresivos tricíclicos y los inhibidores de la captación selectiva de serotonina, en tanto que se usan narcóticos para tratar cuadros orgánicos como cánceres diseminados y pancreatitis crónica. Los antieméticos de diversas clases aplacan la náusea y el vómito. Las enzimas pancreáticas potentes aminoran la malabsorción y el dolor de pancreaticopatías. Los estados hipersecretorios se tratan con productos antisecretorios como el octreótido, un análogo de la somatostatina. Los antibióticos tratan la ulceropatía que es consecuencia del ataque de *Helicobacter pylori*, diarrea infecciosa, diverticulitis, proliferación de bacterias intestinales y enfermedad de Crohn. Los antiinflamatorios y los inmunosupresores se usan en la colitis ulcerosa, la enfermedad de Crohn, la colitis microscópica y la enfermedad celíaca refractaria. En caso de cánceres de órganos GI, se pueden usar agentes quimioterapéuticos, con radioterapia o sin ella. Muchos de los carcinomas de las vías comentadas casi no reaccionan al tratamiento, en tanto que es posible curar los linfomas por medio de la intervención apropiada.

Terapias alternativas

En el comercio se cuenta con tratamientos alternativos para combatir síntomas particulares de las vías GI. Se ha recomendado utilizar jengibre, acupresión y acuestimulación para tratar la náusea, en tanto que se ha estudiado la piridoxina contra la náusea del primer trimestre del embarazo. Los probióticos que contienen cultivos bacterianos activos se usan como complemento en algunos casos de diarrea infecciosa refractaria y también se han usado como fármacos primarios en el colon irritable. Los preparados con enzimas pancreáticas de poca potencia se expenden como auxiliares generales de la digestión, pero son pocas las pruebas en pro de su eficacia.

Tratamientos entéricos: endoscopia y radiología intervencionistas

A menudo se efectúan en el tratamiento de enfermedades de las vías GI intervenciones luminales simples. Por medio de la aspiración por sonda nasogástrica se descomprime la zona alta de las vías GI en caso de íleo adinámico u obstrucción mecánica. El lavado nasogástrico por medio de solución salina o agua en las personas con hemorragia de las vías GI altas permite conocer la rapidez con que se pierde sangre y es útil para evacuar el líquido hemático antes de la endoscopia. Es posible emprender la alimentación enteral a través de una sonda nasogástrica o nasoentérica. Por medio de enemas se puede aliviar la impacción fecal o auxiliar en la evacuación de gases en la seudoobstrucción cólica aguda. Se puede dejar en permanencia una sonda rectal para la expulsión de gases de la porción distal del colon.

Además de su utilidad diagnóstica, las técnicas endoscópicas pueden usarse con fines terapéuticos en algunas situaciones. La aplicación del cauterio cohíbe la hemorragia proveniente de úlceras, malformaciones vasculares y tumores. La inyección de sustancias vasoconstrictoras o esclerosantes se ha utilizado en el tratamiento de úlceras sangrantes, malformaciones vasculares, varices y hemorroides. La ligadura de varices y hemorroides por medio de bandas constrictivas, colocadas mediante la endoscopia, coarta la hemorragia de estas localizaciones. También por medio de la endoscopia se pueden extraer pólipos o disminuir el volumen de cánceres que estrechan el diámetro interior de los intestinos (citorreducción). La esfinterotomía endoscópica de la ampolla de Vater alivia los síntomas de coledocolitiasis. La dilatación endoscópica o la colocación de endoprótesis metálicas expansibles o de plástico permiten reducir la obstrucción de la luz intestinal y del árbol pancreaticobiliar. En casos de seudoobstrucción cólica aguda, se utiliza la colonoscopia para eliminar los gases luminales. Por último, suele emplearse la endoscopia para introducir sondas de alimentación.

Las técnicas radiológicas son también útiles en las enfermedades de las vías GI. Por medio de embolización o vasoconstricción angiográficas se coarta la hemorragia en sitios en que es muy difícil la intervención endoscópica. La dilatación o la colocación de endoprótesis con orientación fluoroscópica permite superar las estenosis luminales. Las enemas con material de contraste pueden reducir el vólvulo y evacuar los gases en la seudoobstrucción cólica aguda. La CT y la ecografía permiten drenar acumulaciones de líquido del interior del abdomen y en muchos casos ahorran al paciente la práctica de una intervención quirúrgica. Con la colangiografía transhepática percutánea se alivia la obstrucción de vías biliares, cuando está contraindicada la ERCP. La litotripsia fragmenta los cálculos vesiculares en individuos que no son candidatos idóneos para ser operados. En algunos casos, las técnicas radiológicas permiten obtener ventajas en relación con la endoscopia, en la selección del lugar para la práctica de una gastrostomía. Por último, pueden colocarse, bajo orientación radiográfica, catéteres en vena central para la nutrición parenteral.

Cirugía

Las operaciones quirúrgicas se realizan para curar las enfermedades de las vías GI, aliviar los síntomas sin curar el trastorno primario, conservar la nutrición, o con fines paliativos en cánceres

no extirpables. Por medio de la cirugía se pueden curar entidades como la colitis ulcerosa que no mejora con fármacos, diverticulitis, colecistitis, apendicitis y abscesos intraabdominales, en tanto que se logra sólo el control sintomático sin cura en la enfermedad de Crohn. Es indispensable operar para tratar las complicaciones de úlceras, hemorragia, obstrucción o perforación y obstrucciones intestinales que no ceden con medidas conservadoras. La fundoplicación (fundoplicatura) de la unión gastroesofágica se efectúa en entidades que van desde la esofagitis ulcerosa hasta los síntomas de reflujo ácido que no mejoran con fármacos. La acalasia mejora con operaciones para reducir la presión del esfínter esofágico inferior. Se necesita a veces una intervención quirúrgica para efectuar una yeyunostomía y así alimentar por vía enteral durante largo tiempo al enfermo. La decisión para practicar alguna operación depende de la situación clínica. En todos los casos, es necesario comparar los beneficios de la intervención con la posibilidad de complicaciones después de realizarla.

Terapéutica orientada a influencias externas

En algunos trastornos, los síntomas de las vías GI mejoran con tratamientos extraintestinales. Los antiinflamatorios de acción generalizada o los inmunosupresores aplacan las manifestaciones de la vasculitis de las vías gastrointestinales. Los expansores plasmáticos mejoran el riego de las asas intestinales en la isquemia del intestino que es consecuencia de deficiencias de la circulación. Por último, se ha demostrado la utilidad en trastornos funcionales de las terapéuticas psicológicas que incluyen psicoterapia, modificación conductual, hipnosis y biorretroalimentación. Es posible que esta forma de terapéutica sea beneficiosa en sujetos con notable disfunción psíquica y en aquéllos que casi no reaccionan a tratamientos destinados específicamente a las vías gastrointestinales.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

American Society for Gastrointestinal Endoscopy: *Appropriate Use of Gastrointestinal Endoscopy Consensus Statement*. Manchester, MA, ASGE, 1992

Felman M et al: *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*, 7th ed. Philadelphia, Saunders, 2002

Yamada T (ed): *Textbook of Gastroenterology and Hepatology*, 4th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2003

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Endoscopia gastrointestinal: introducción

Aunque la endoscopia gastrointestinal se intentó durante más de 200 años, no fue sino hasta la invención de los gastroscopios semirrígidos hacia la mitad del siglo XX cuando empezó la era de la endoscopia moderna. Desde entonces, los rápidos avances en la tecnología endoscópica se han traducido en cambios impresionantes en el diagnóstico y tratamiento de muchas enfermedades digestivas. Los dispositivos endoscópicos innovadores y las nuevas modalidades terapéuticas endoscópicas siguen expandiendo la aplicación de la endoscopia en clínica.

Los endoscopios flexibles proporcionan una imagen óptica (transmitida a través de haces de fibras ópticas) o una imagen electrónica de vídeo (generada por un dispositivo de carga acoplada situado en la punta del endoscopio). Los controles del operador permiten que se doble la punta del endoscopio; las fibras ópticas llevan la luz hasta la punta de éste y los canales de trabajo permiten lavar, aspirar e introducir instrumental. Los cambios progresivos en el diámetro y la rigidez de los endoscopios han mejorado la facilidad de su manejo y la tolerancia de los pacientes a la técnica.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

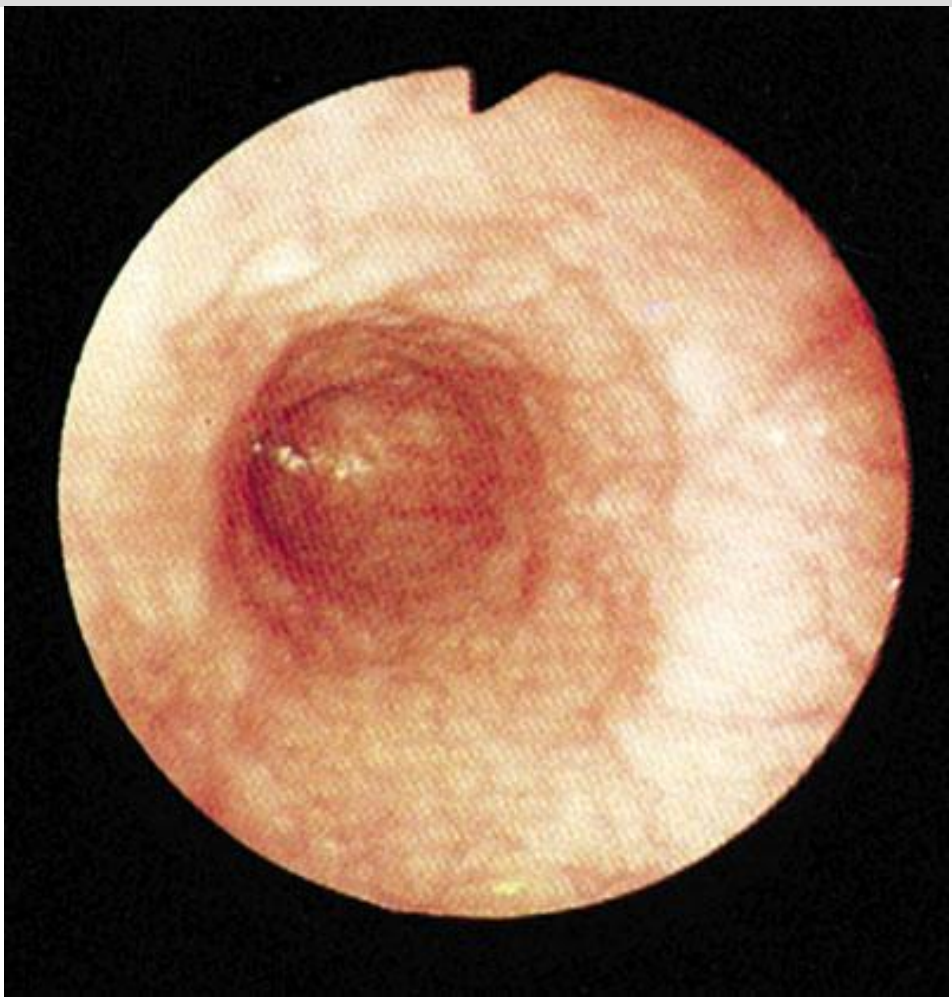
Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Técnicas endoscópicas

Endoscopia de la porción alta de las vías digestivas

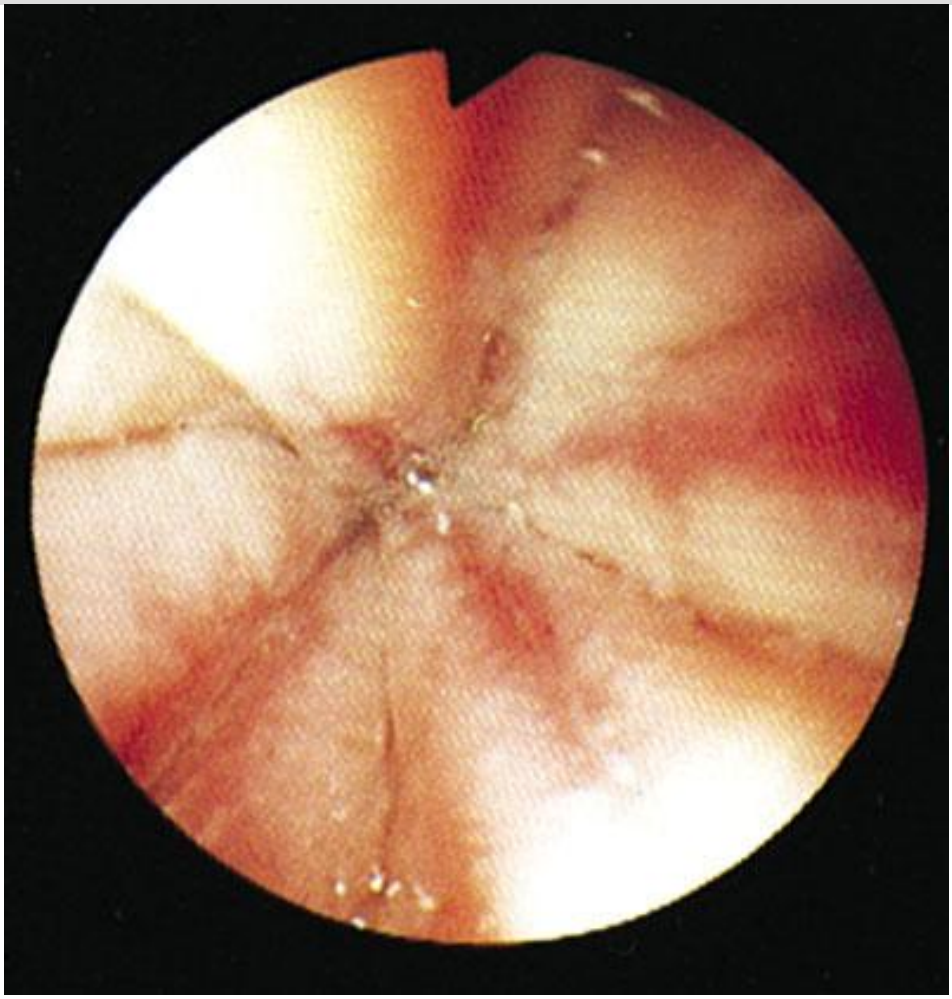
Esta técnica, conocida también como esofagogastroduodenoscopia (EGD), se practica introduciendo un endoscopio flexible por la boca y de ahí al esófago (figs. 272-1, 272-2, 272-3, 272-4, y 272-5), el estómago (figs. 272-6, 272-7, 272-8, 272-9, y 272-10), el bulbo duodenal (figs. 272-11 y 272-12) y la segunda porción del duodeno. Constituye el mejor método para explorar la mucosa de las vías gastrointestinales altas. La serie radiográfica en dicho tramo de esas vías posee exactitud similar para el diagnóstico de la úlcera duodenal, pero la EGD es mejor para detectar úlceras del estómago, identificar lesiones planas de la mucosa como las del esófago de Barrett, obtener fragmentos de biopsia dirigida y practicar terapéutica endoscópica si es necesaria. Se utiliza anestesia local de la faringe, y en Estados Unidos casi siempre se aplica sedación intravenosa con el sujeto consciente para disipar la angustia y aliviar las molestias del procedimiento, aunque en muchos países la EGD suele realizarse sin sedación. La tolerancia del sujeto no sedado a la EGD mejora con el empleo de un endoscopio ultrafino de 5 mm de diámetro.

FIGURA 272-1.



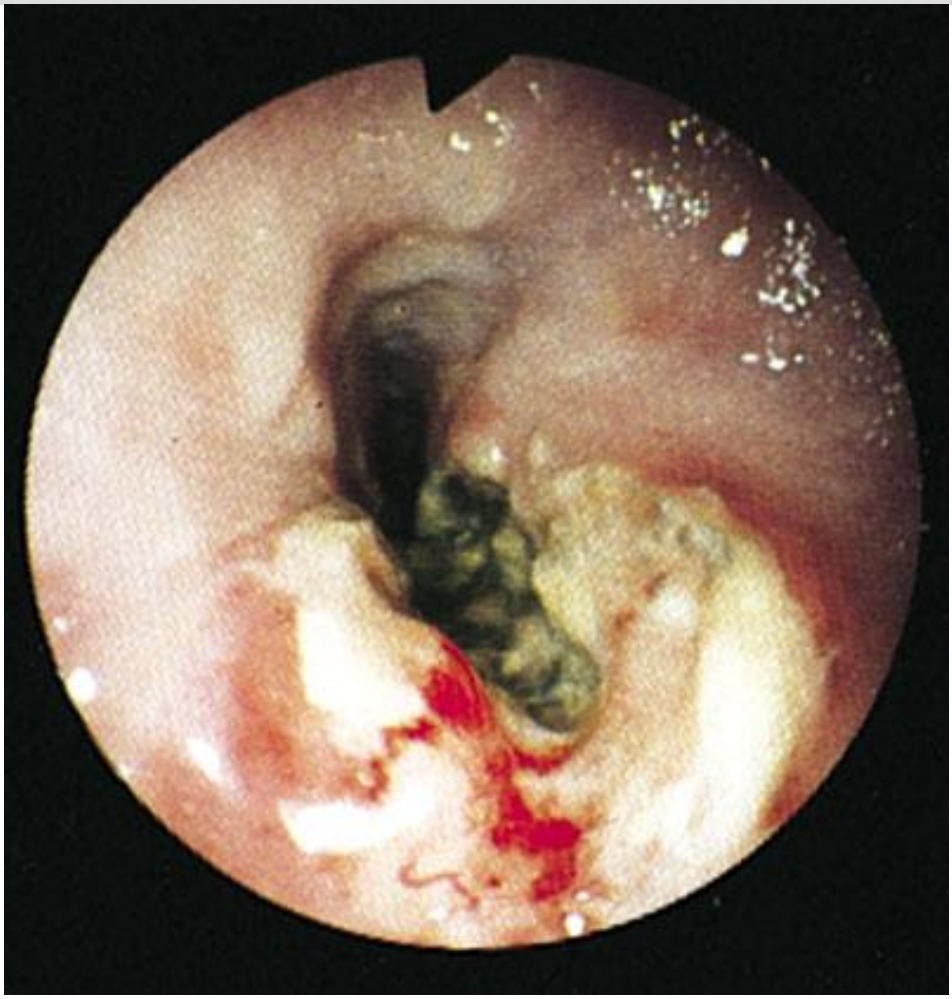
Esófago normal en que se observan los vasos finos.

FIGURA 272-2.



"Estrías" rojas lineales con una estría blanca central que se extiende hasta el esófago en caso de esofagitis péptica regurgitante.

FIGURA 272-3.



Carcinoma de células pavimentosas ulcerado con depresión en el centro que afecta una pared del esófago.

FIGURA 272-4.



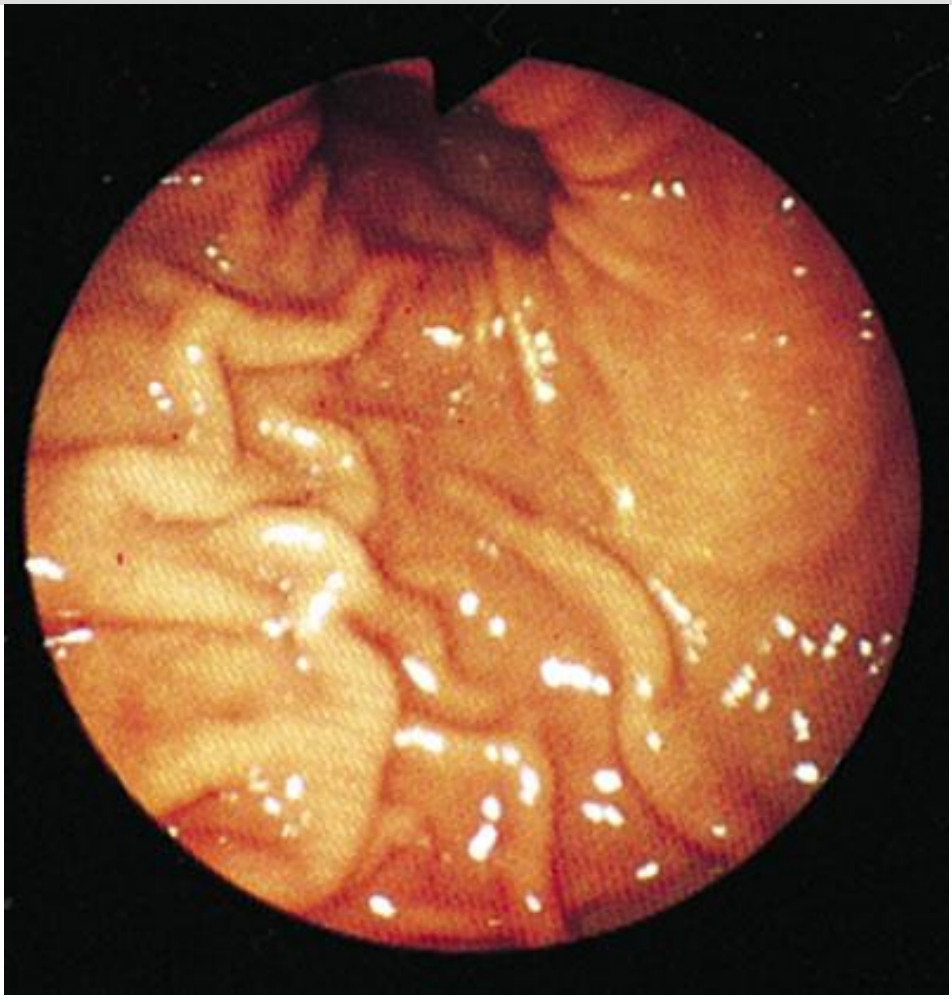
Moniliasis del esófago: se identifica exudado blanquecino con eritema subyacente en la mucosa.

FIGURA 272-5.



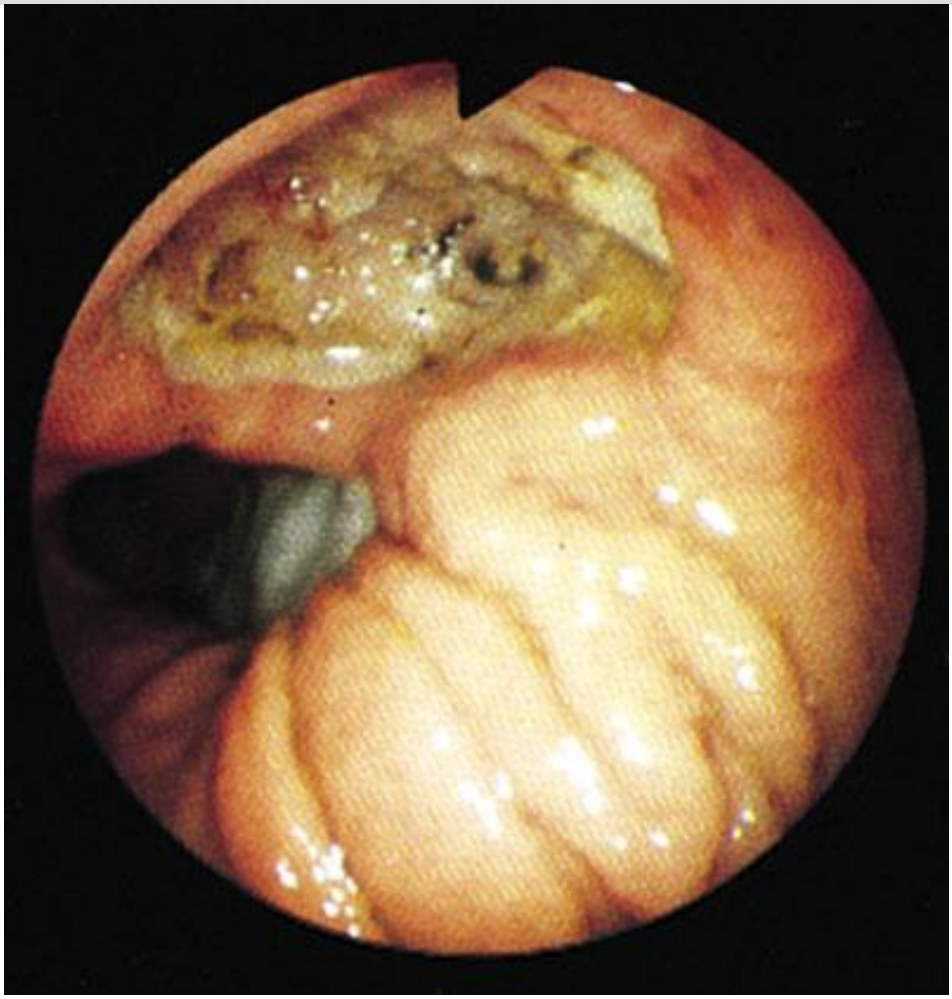
Metaplasia de Barrett del esófago con adenocarcinoma. En la zona proximal del esófago se identifica la unión escamocilíndrica. La irregularidad de la mucosa en el centro de la fotografía correspondió a un adenocarcinoma.

FIGURA 272-6.



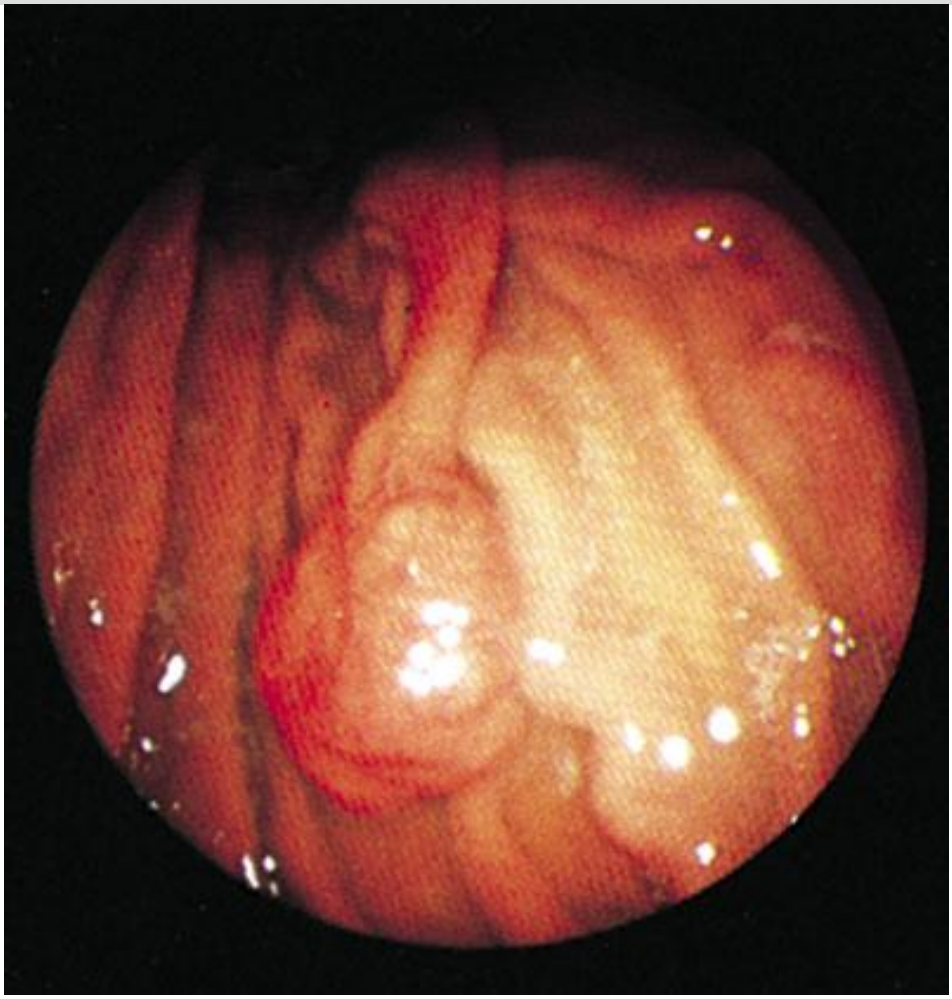
Cuerpo "normal" del estómago con arrugas.

FIGURA 272-7.



Úlcera benigna y grande en la curvatura menor del estómago; los pliegues terminan en el borde de la úlcera.

FIGURA 272-8.



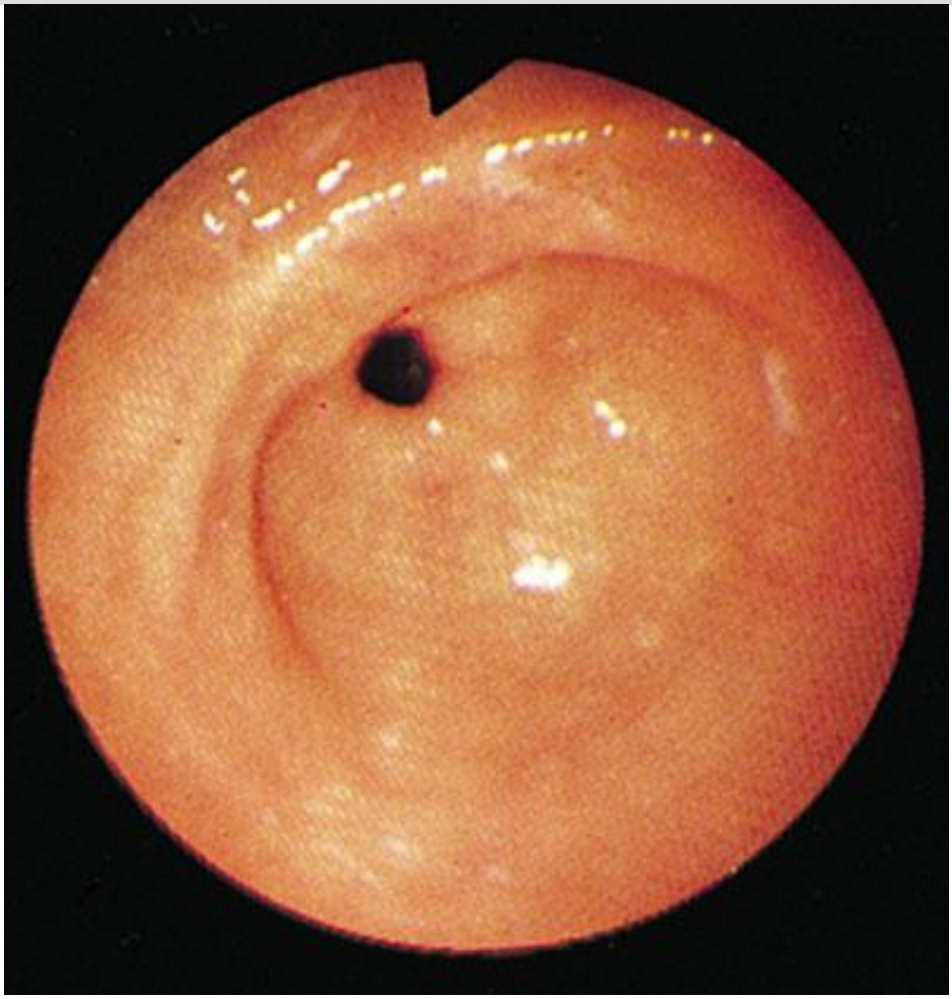
El tipo histológico del pólipo gástrico en esta imagen debe determinarse por extirpación y estudio histopatológico.

FIGURA 272-9.



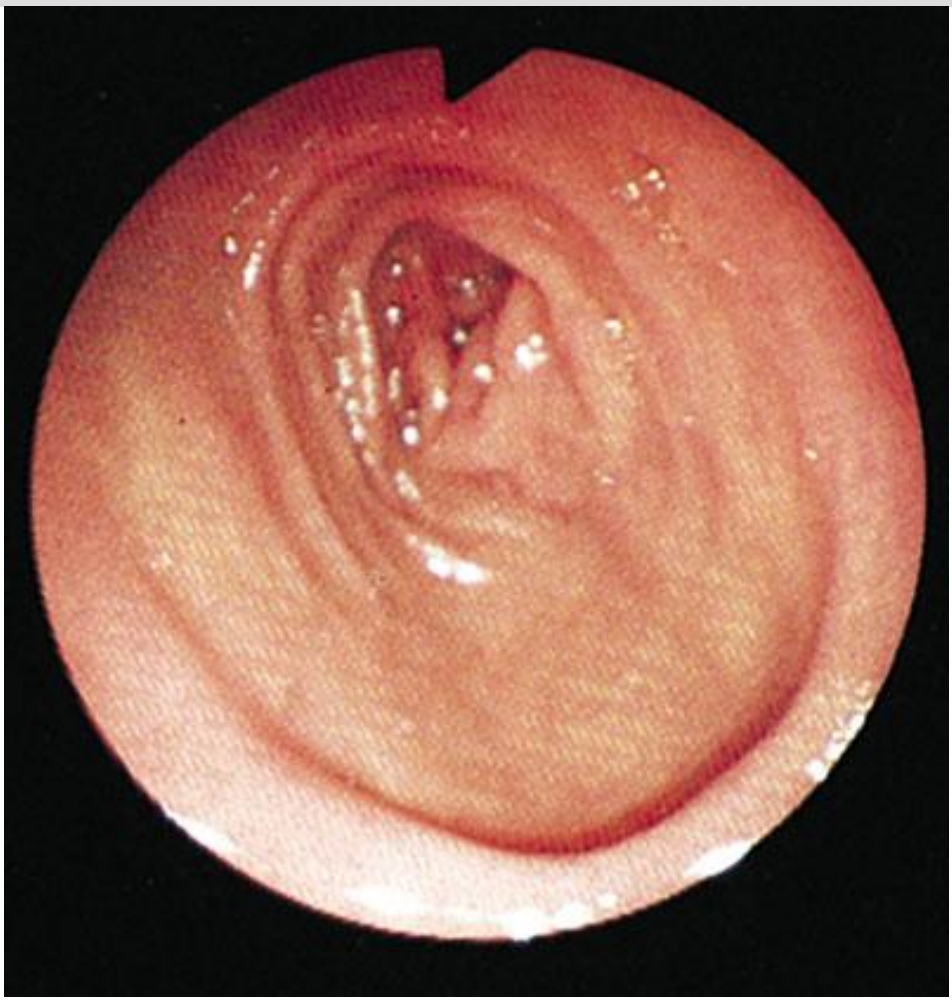
Malformación arteriovenosa de la mucosa gástrica.

FIGURA 272-10.



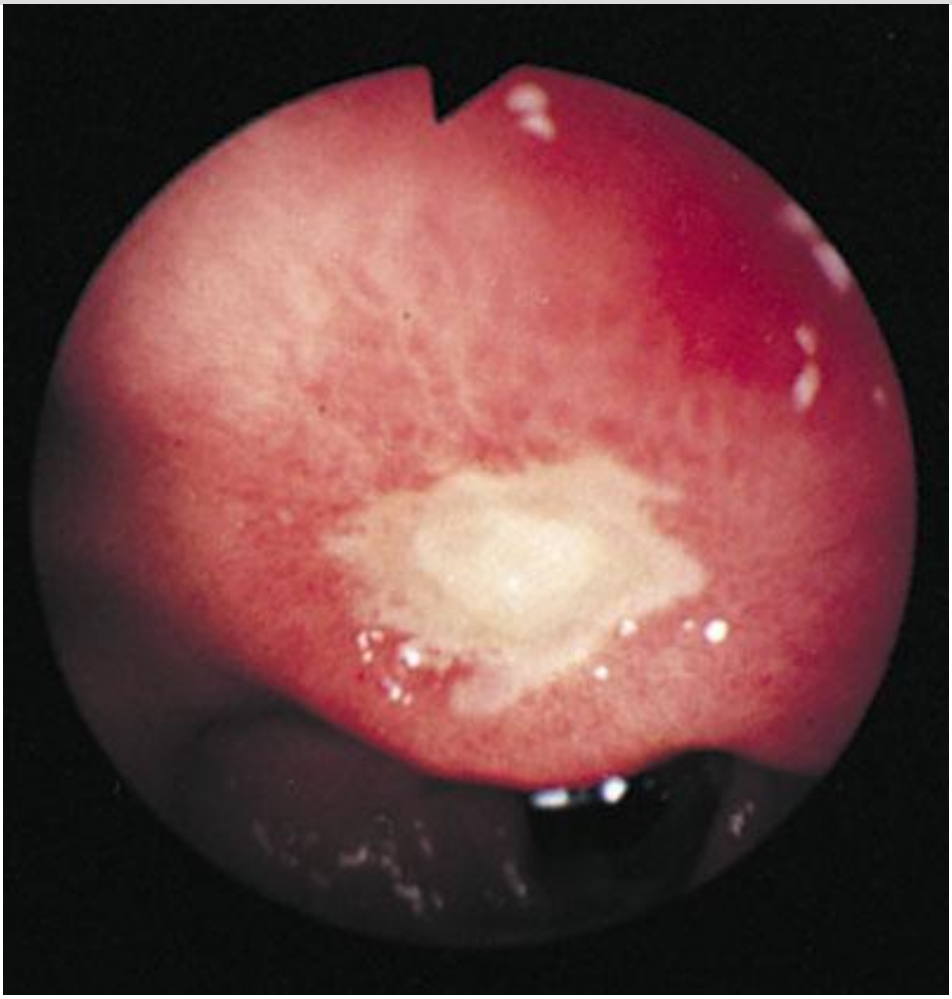
Píloro normal. Se destaca la ausencia de pliegues gástricos en el antro en sentido proximal al píloro.

FIGURA 272-11.



Bulbo duodenal normal.

FIGURA 272-12.

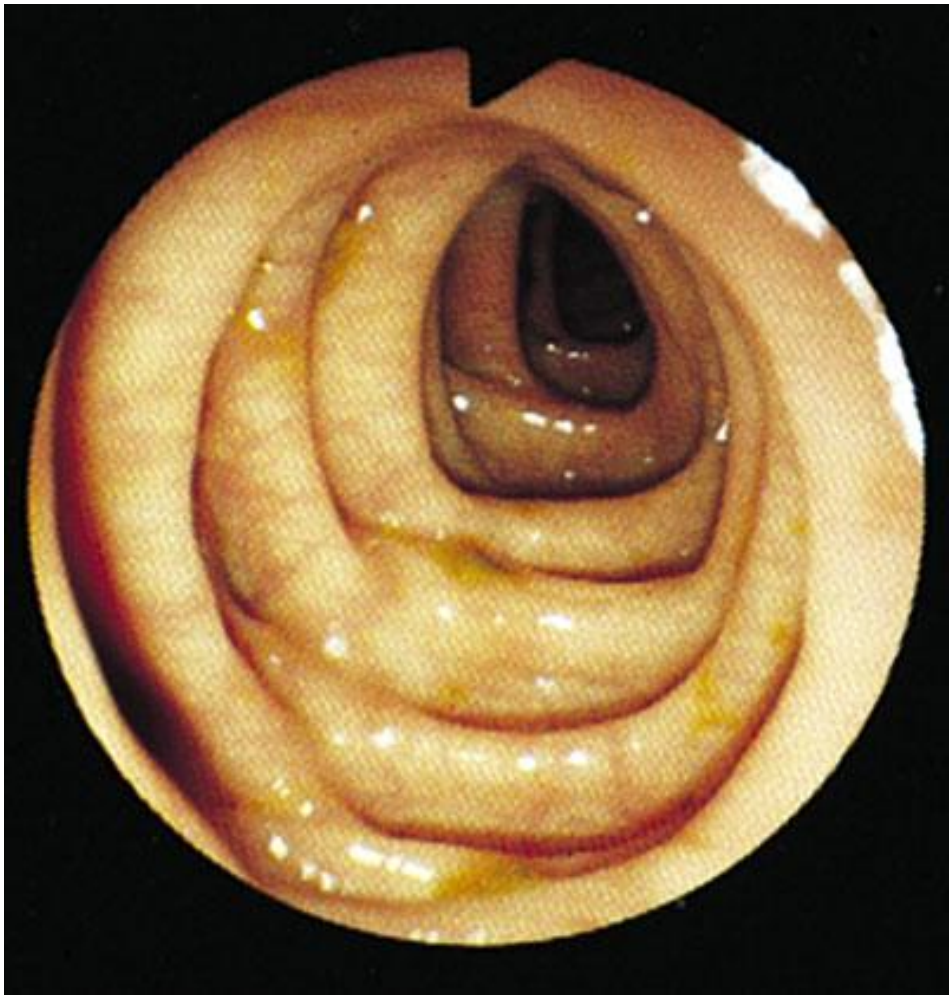


Típica úlcera duodenal con base limpia, en la cara anterior del bulbo duodenal.

Colonoscopia

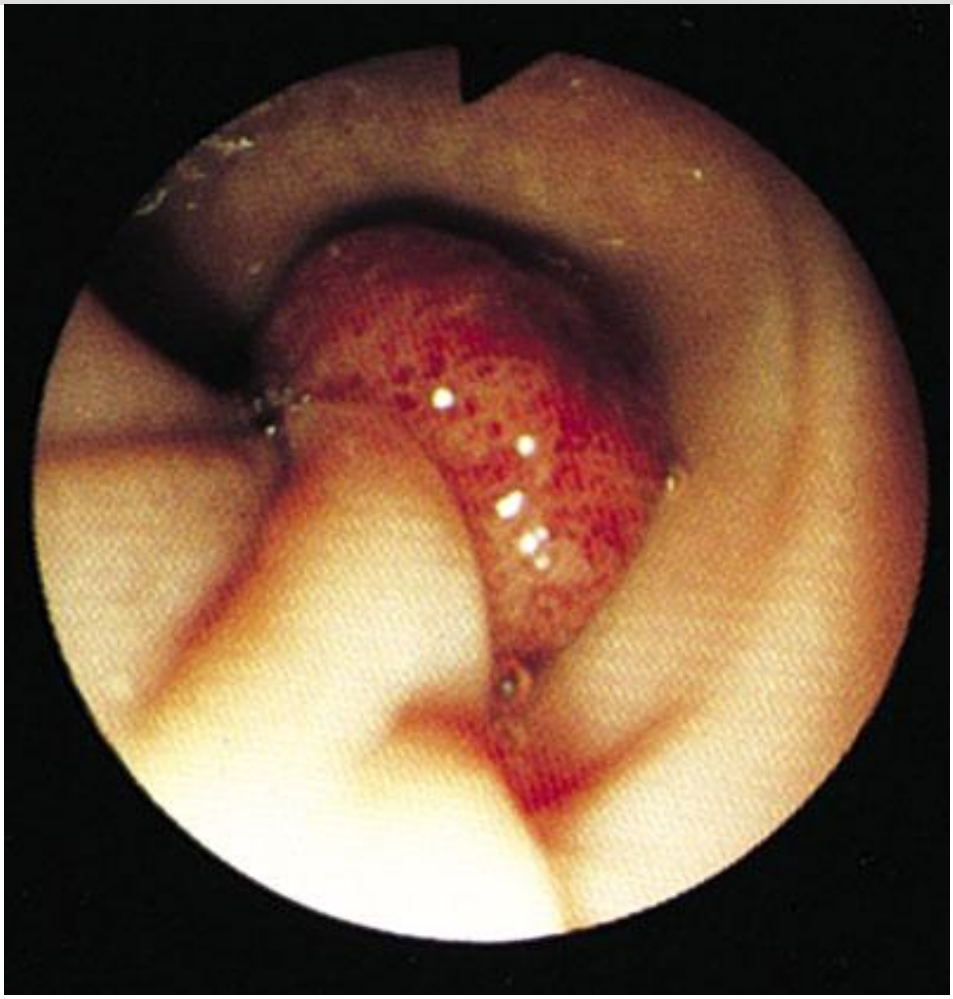
La colonoscopia se lleva a cabo pasando un colonoscopio flexible a través del conducto anal por el recto y el colon. El ciego se alcanza en más de 95% de los casos, y con frecuencia también es posible examinar el íleon terminal. La colonoscopia es el método de elección patrón comparativo para el diagnóstico de las enfermedades de la mucosa del colon (figs. 272-13, 272-14, 272-15, 272-16, 272-17, 272-18, 272-19, 272-20 y 272-21). La enema de bario es más exacta para estudiar los divertículos y para medir las estenosis del colon, mientras que la colonoscopia resulta más sensible para el estudio de pólipos y de cánceres. En Estados Unidos suele administrarse sedación consciente antes de ejecutar la colonoscopia, aunque un paciente colaborador y un explorador experto pueden llevar a cabo la técnica sin necesidad de sedación en muchos casos.

FIGURA 272-13.



Pliegues típicos y ramillas de vasos en el colon normal.

FIGURA 272-14.



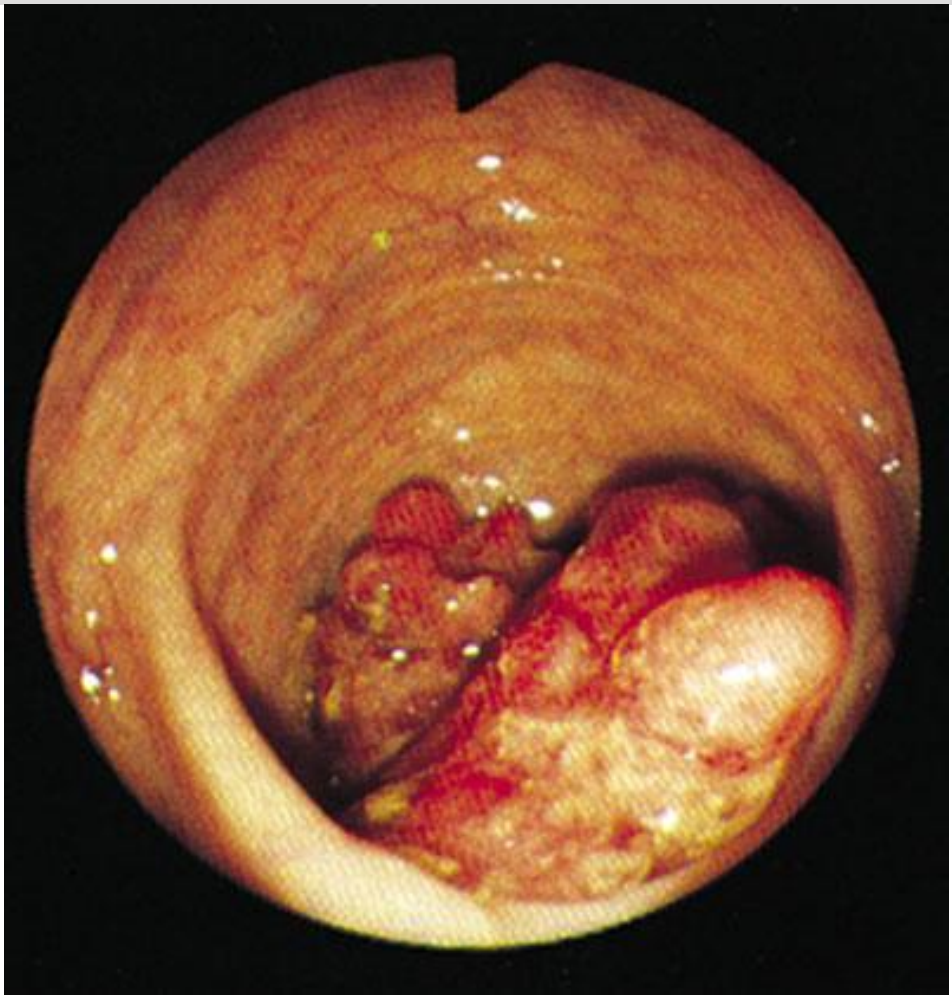
Pólipo adenomatoso del colon, de tipo eritematoso; se advierte un pedículo cubierto de mucosa normal.

FIGURA 272-15.



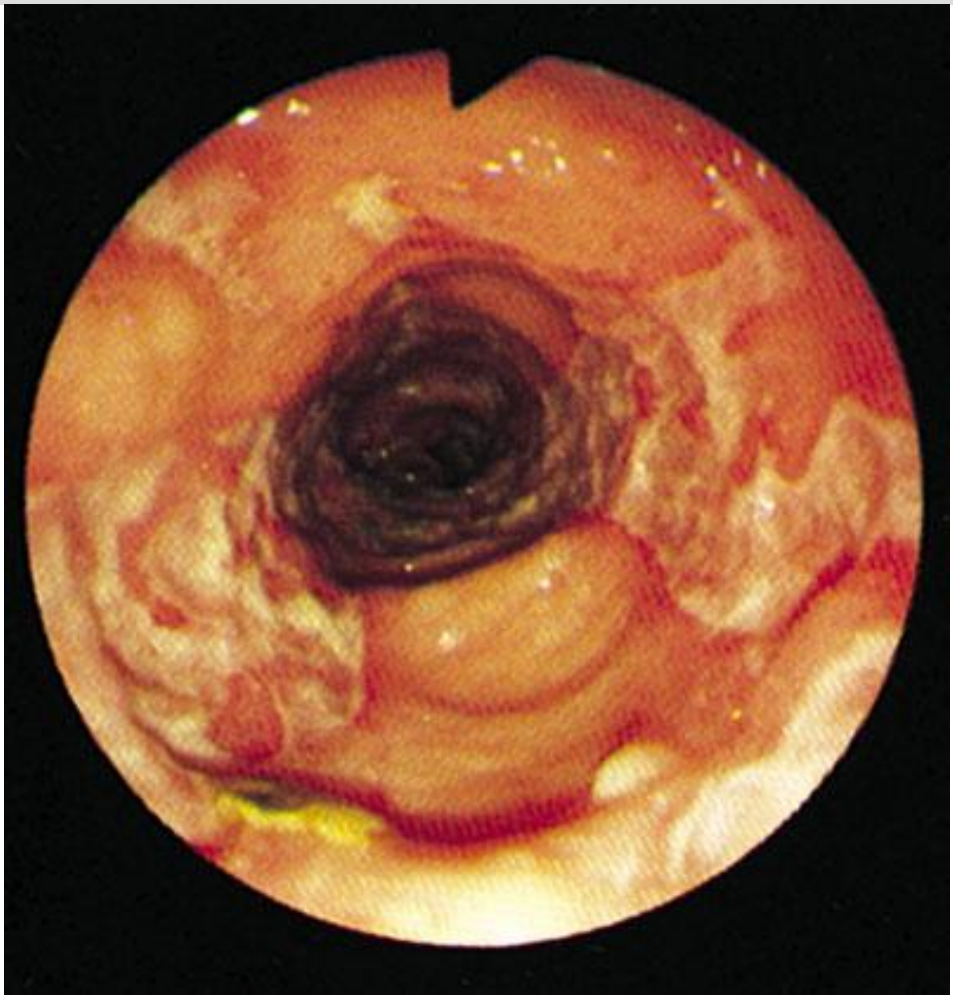
Pólipos adenomatosos pequeños y múltiples del colon en un caso de poliposis familiar del colon. Se extrajo la víscera para evitar el desarrollo ulterior de cáncer.

FIGURA 272-16.



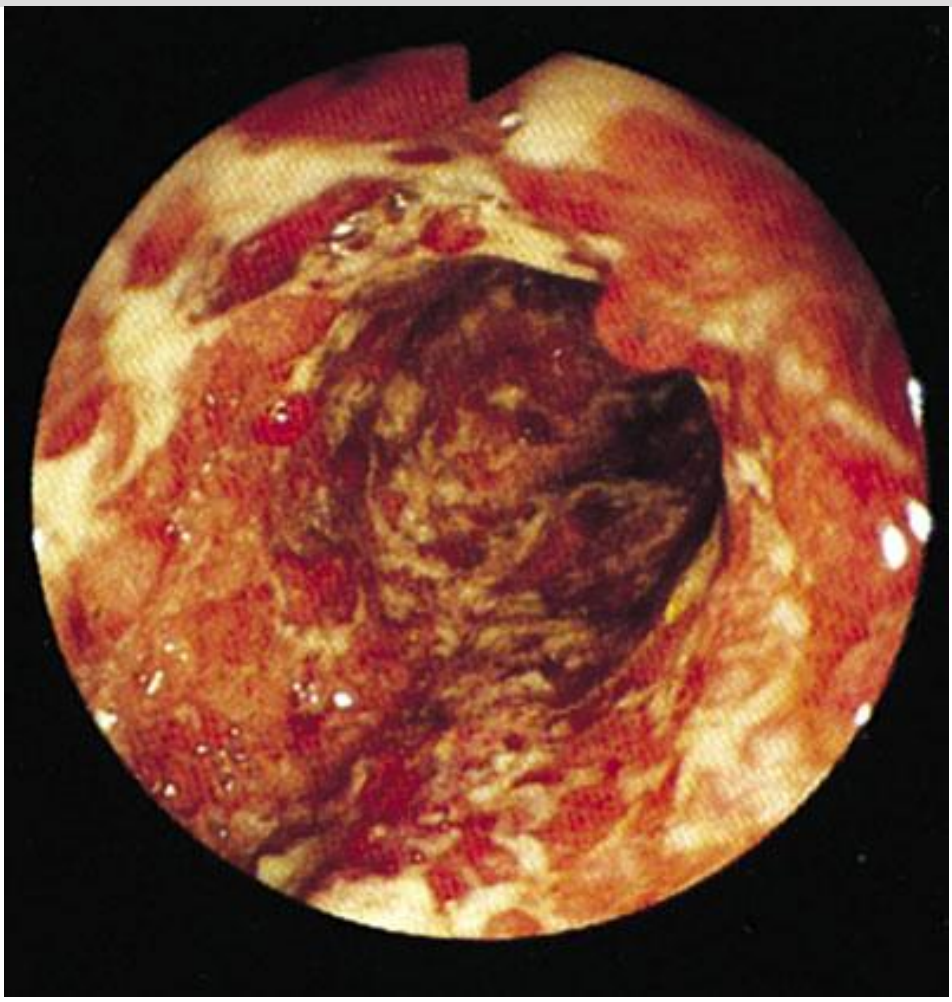
Adenocarcinoma del colon: el cáncer es multilobular y prolifera hacia el interior de la víscera.

FIGURA 272-17.



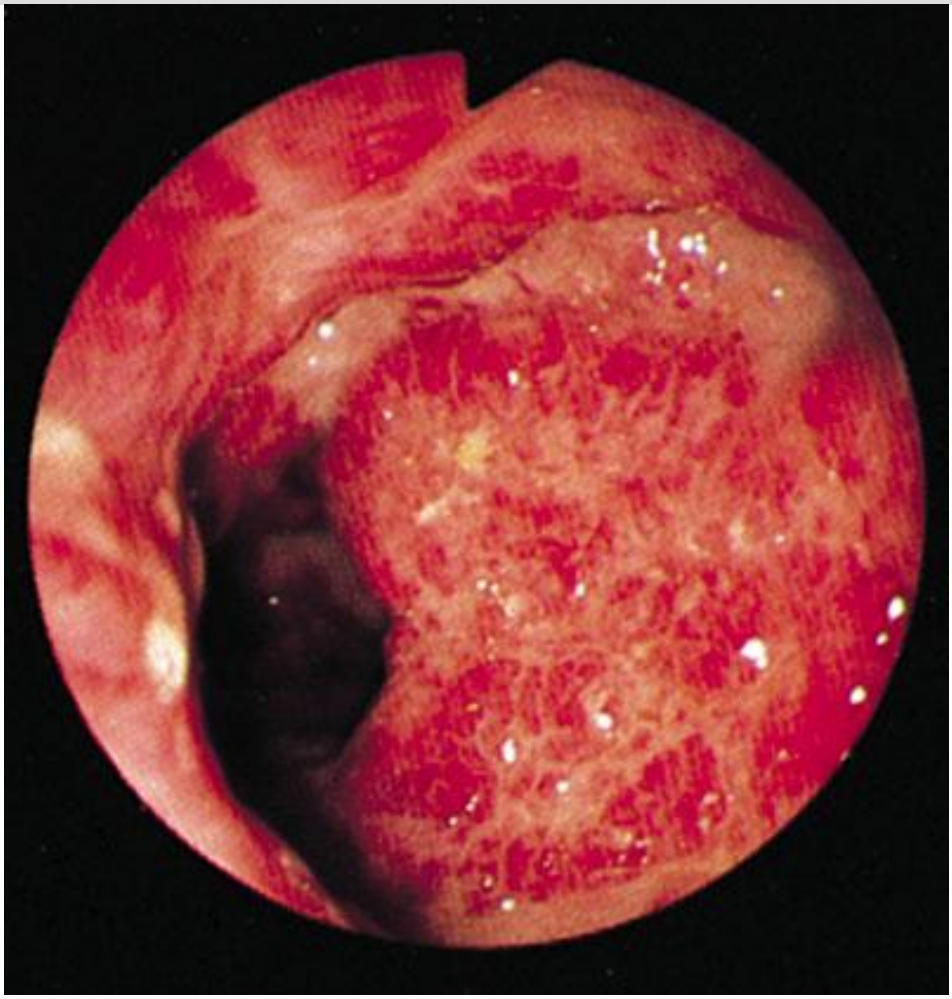
Colitis de Crohn con úlceras de base blanquecina, serpiginosas y lineales, rodeadas por la mucosa del colon relativamente normal.

FIGURA 272-18.



Colitis ulcerosa intensa con úlceras difusas, hemorragia y exudado.

FIGURA 272-19.



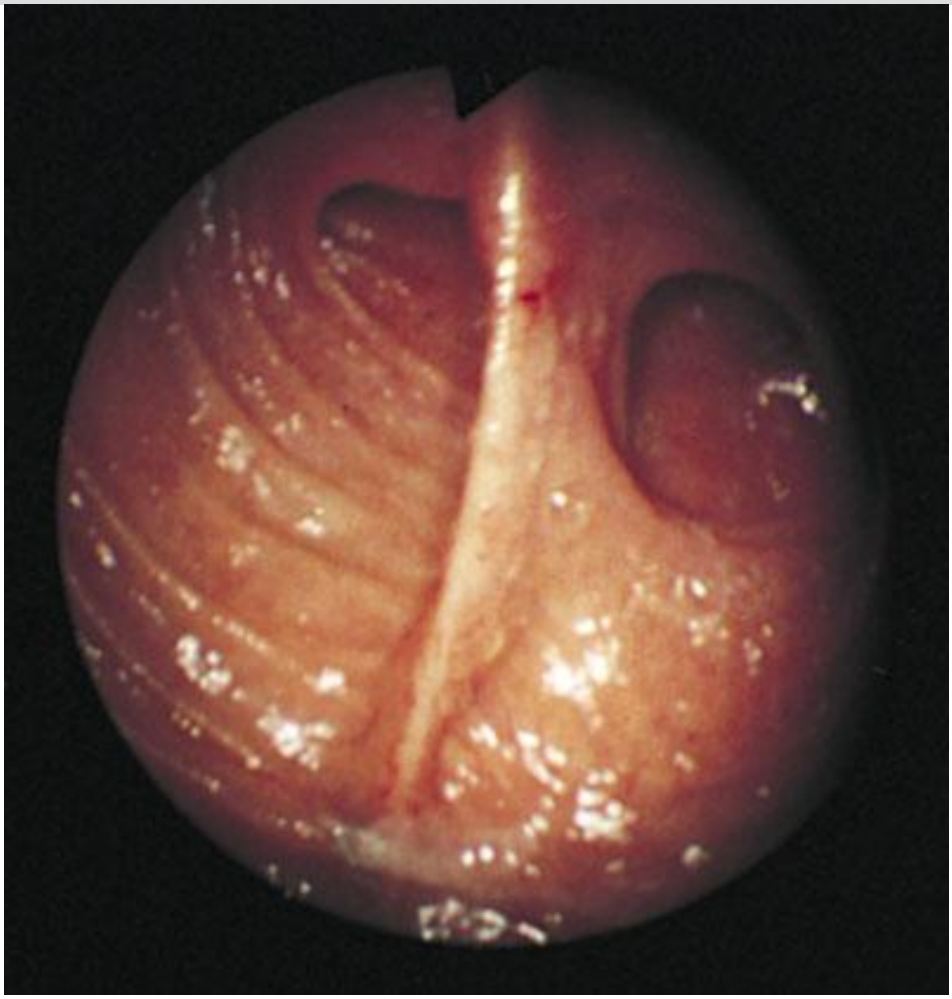
Sarcoma de Kaposi en el colon en un sujeto con SIDA. Las lesiones eritematosas abarcan gran parte de la mucosa del colon en la fotografía.

FIGURA 272-20.



En el caso presente de varices del colon, múltiples estructuras subepiteliales serpiginosas sobresalen en el interior de la víscera.

FIGURA 272-21.



El aspecto de la mucosa es normal en esta "bolsa" reconstruida a partir del íleon para servir de depósito después de proctocolectomía total y anastomosis ileoanal.

Sigmoidoscopia flexible

Ésta es similar a la colonoscopia, pero permite visualizar sólo el recto y una porción variable del colon izquierdo, normalmente hasta a 60 cm del margen anal. La técnica produce cólicos abdominales, pero es breve y casi siempre se realiza sin sedación. La sigmoidoscopia flexible se utiliza principalmente para estudios de detección en pacientes asintomáticos con riesgo medio de presentar pólipos de colon, y también se puede utilizar para el estudio de diarrea y hematoquezia.

Enteroscopia de intestino delgado

Actualmente se están utilizando dos técnicas, más a menudo en pacientes con hemorragia inexplicable de este órgano. La *enteroscopia "de empujón"* se realiza con un endoscopio largo de diseño similar al del endoscopio superior. El instrumento es introducido a través del intestino delgado con ayuda de una funda rígida que se extiende desde la boca hasta el duodeno. Con frecuencia es posible llegar hasta la porción media de éste, y un conducto en el endoscopio permite realizar biopsias o tratamiento endoscópico.

En la *endoscopia por cápsula*, el paciente deglute una cápsula desechable que contiene un chip acoplado a la carga. A intervalos regulares transmite de manera inalámbrica imágenes fijas de color (fig. 272-22) a un receptor externo, hasta que se agota la batería de la cápsula o ésta es expulsada por el recto. Por lo común permite visualizar gran parte de la mucosa del yeyuno y el íleon.

FIGURA 272-22.

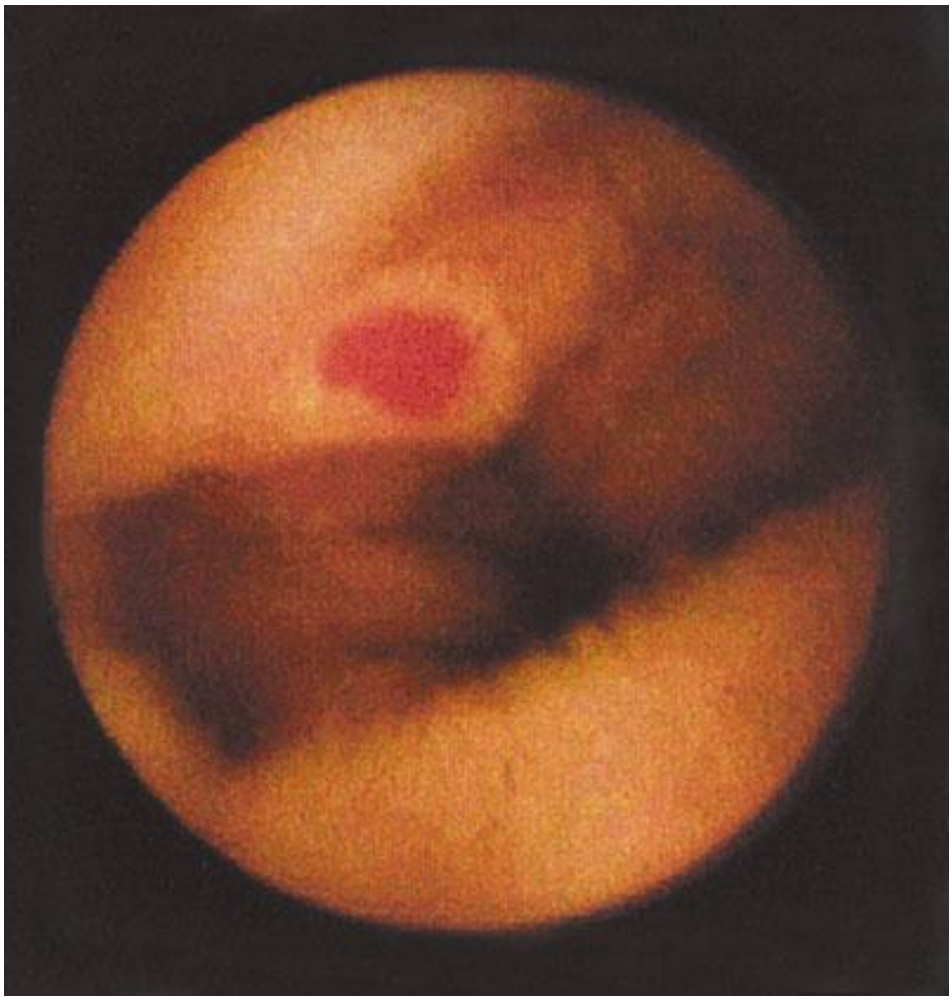


Imagen de endoscopia por medio de una cápsula en un caso de ectasia vascular yeyunal. (Por cortesía del *Dr. Blair Lewis.*)

Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica

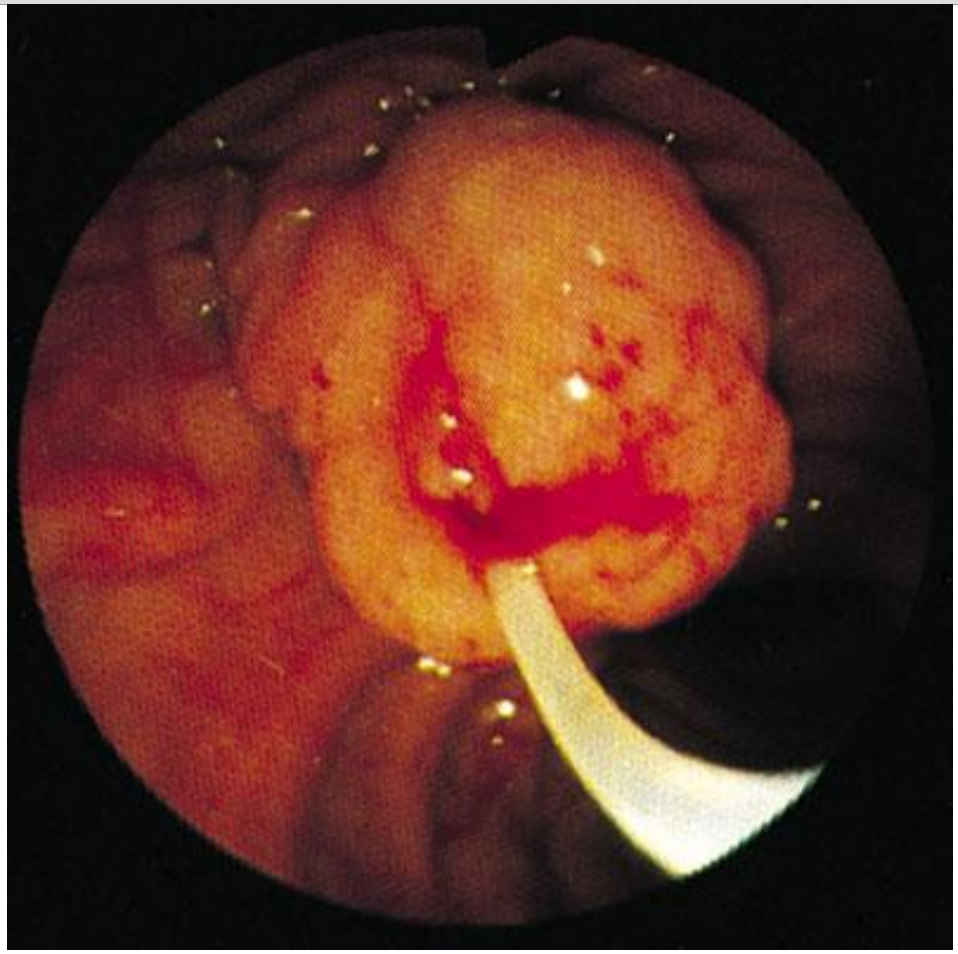
Durante la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (*endoscopic retrograde cholangiopancreatography*, ERCP) se pasa un endoscopio de visión lateral por la boca hasta el duodeno, se identifica la ampolla de Vater y se canaliza con un catéter fino de plástico, introduciendo a continuación material de contraste radiológico en el conducto biliar y el pancreático bajo visión fluoroscópica (figs. 272-23, 272-24 y 272-25). Cuando está indicado se puede abrir el esfínter de Oddi utilizando la técnica de la esfinterotomía endoscópica (fig. 272-26). Es posible retirar cálculos de los conductos, y las estenosis que éstos presenten se pueden someter a toma de muestras de biopsia, dilatación y colocación de endoprótesis. La ERCP se realiza a menudo con fines terapéuticos, aunque sigue siendo un importante método diagnóstico, en especial para los cálculos de las vías biliares.

FIGURA 272-23.



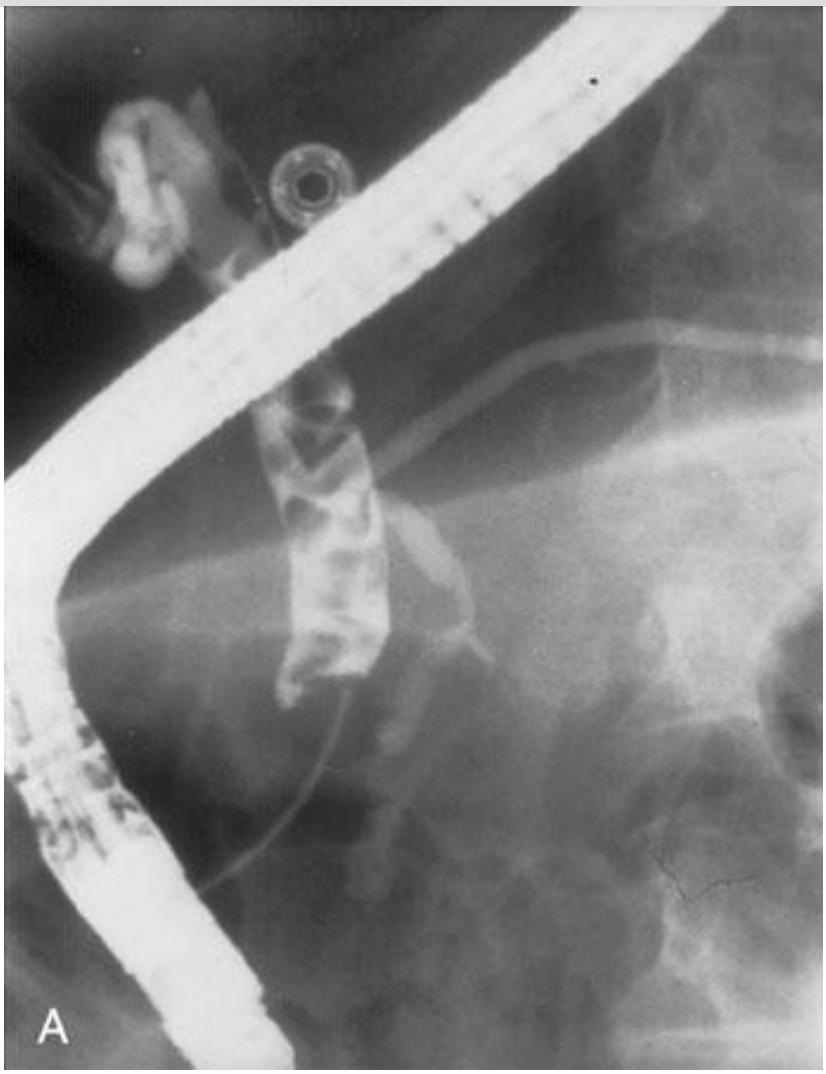
Ampolla de Vater normal: junto a la ampolla se identifica bilis.

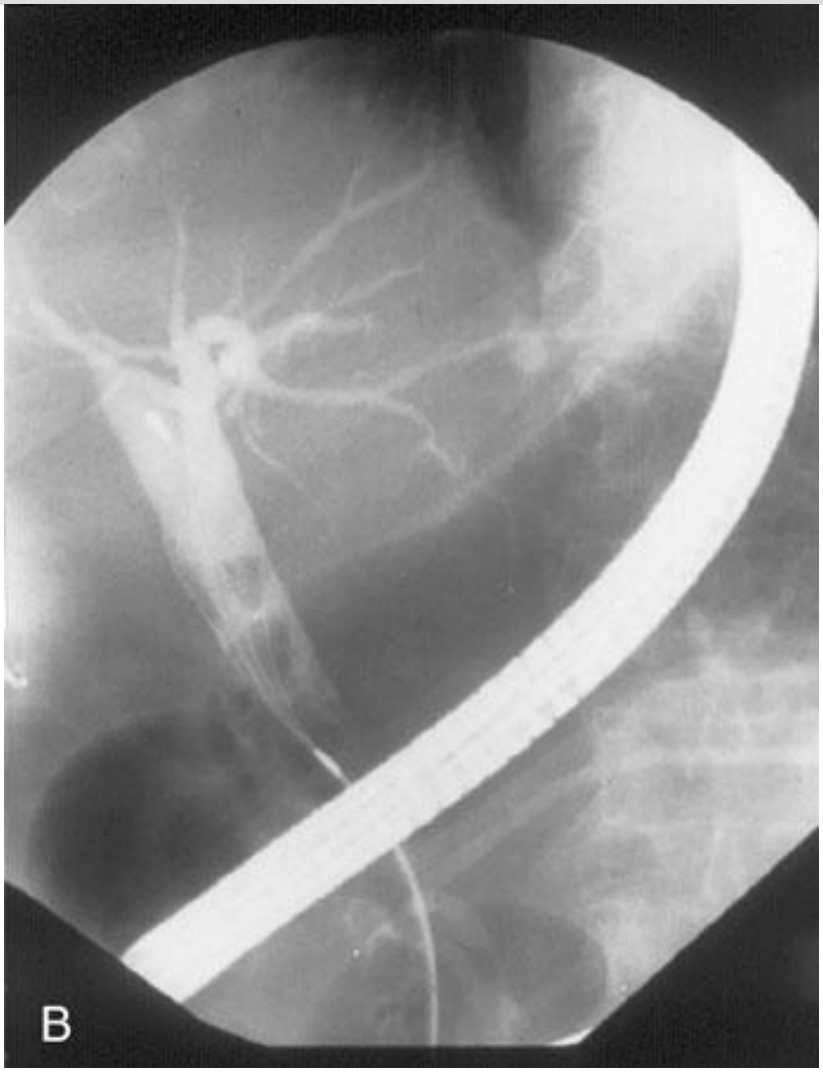
FIGURA 272-24.



Carcinoma periampollar: se hizo cateterismo durante ERCP de la masa que está en la ampolla de Vater.

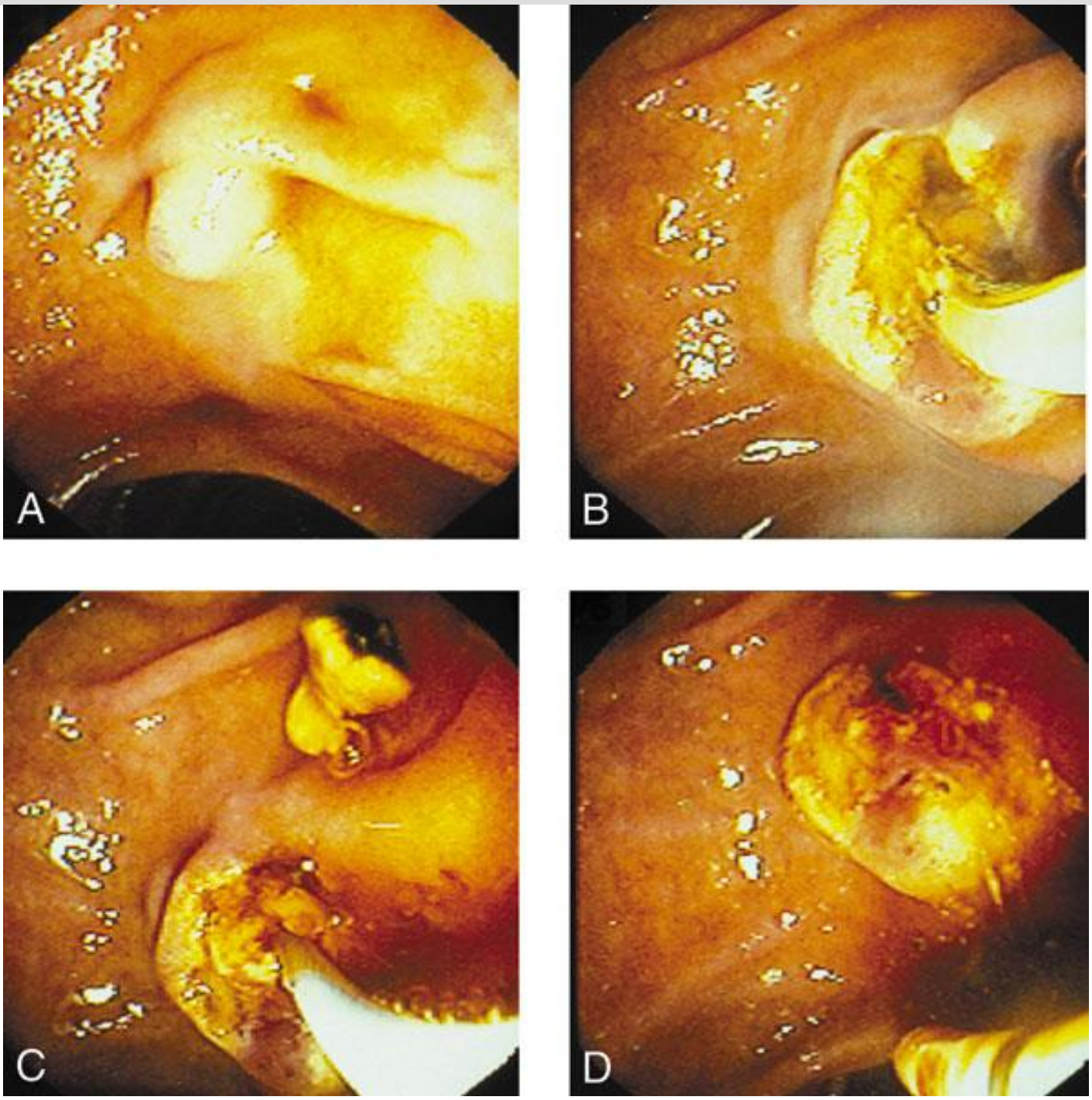
FIGURA 272-25.


A



Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (ERCP) de cálculos en el colédoco con colangitis. *A.* Se demuestra la presencia de cálculos facetados en el colédoco. *B.* Después de la esfinterotomía endoscópica se extraen los cálculos con una cesta de Dormia. Un pequeño absceso se comunica con el conducto intrahepático izquierdo.

FIGURA 272-26.



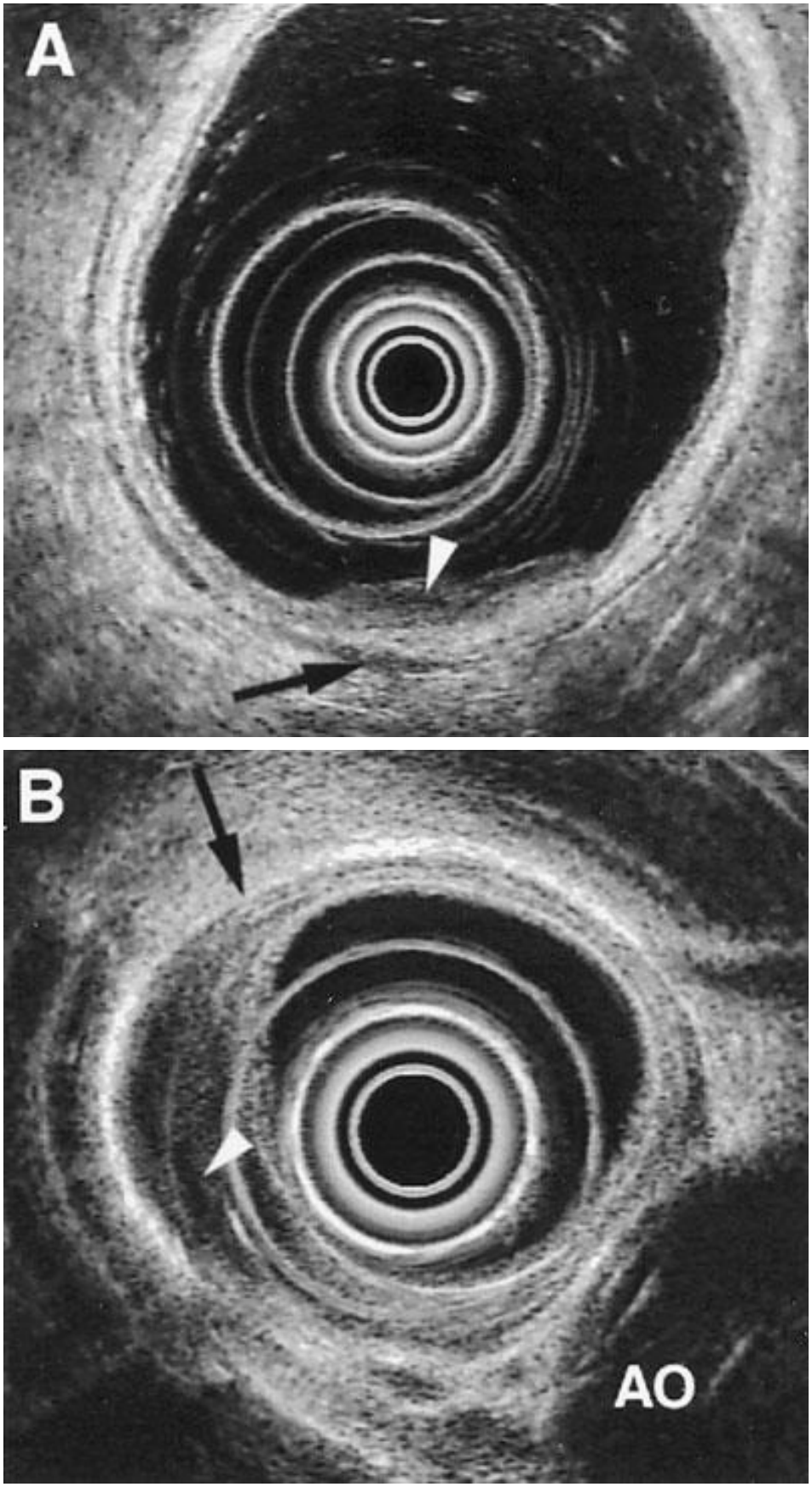
Esfinterotomía endoscópica. *A.* Ampolla de Vater de aspecto normal. *B.* Se realiza la esfinterotomía con electrocoagulación. *C.* Se extraen los cálculos del conducto biliar con un catéter de balón. *D.* Aspecto final de la esfinterotomía.

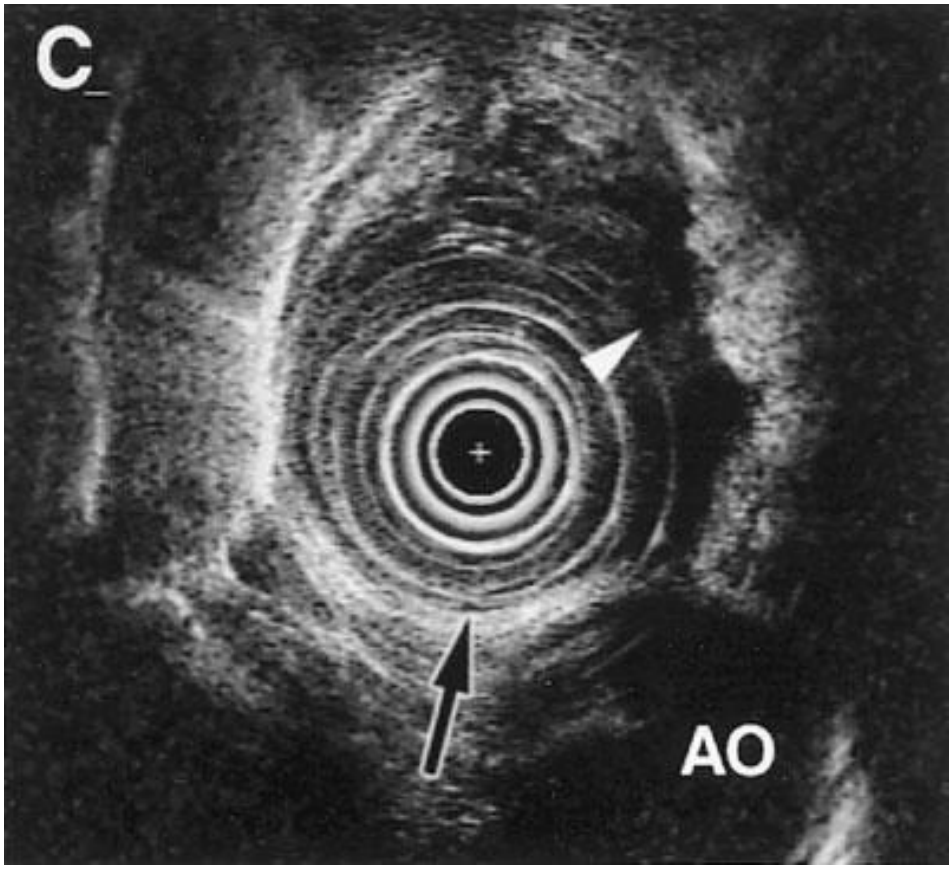
Ecografía endoscópica

La ecografía endoscópica (*endoscopic ultrasound*, EUS) utiliza transductores ecográficos de alta frecuencia incorporados en la punta de un endoscopio flexible. Con esta técnica es posible obtener imágenes de la pared intestinal y órganos adyacentes, así como de los vasos y ganglios linfáticos. Sacrificando la profundidad de la penetración del ultrasonido y acercando el transductor ecográfico al área de interés es posible obtener imágenes de muy alta resolución. La EUS permite la clasificación (estadificación) preoperatoria local más exacta de los tumores malignos de esófago, páncreas y recto, aunque no detecta la mayor parte de las metástasis a distancia. En la figura 272-27 se muestra un ejemplo de estadificación de un tumor mediante EUS. Ésta también es muy

sensible para el diagnóstico de cálculos de los conductos o de la vesícula biliar, de lesiones gastrointestinales submucosas y de la pancreatitis crónica. La punción y aspiración con aguja fina de las masas y ganglios linfáticos del mediastino posterior, el abdomen y la pelvis se pueden realizar bajo control ecográfico endoscópico (fig. 272-28).

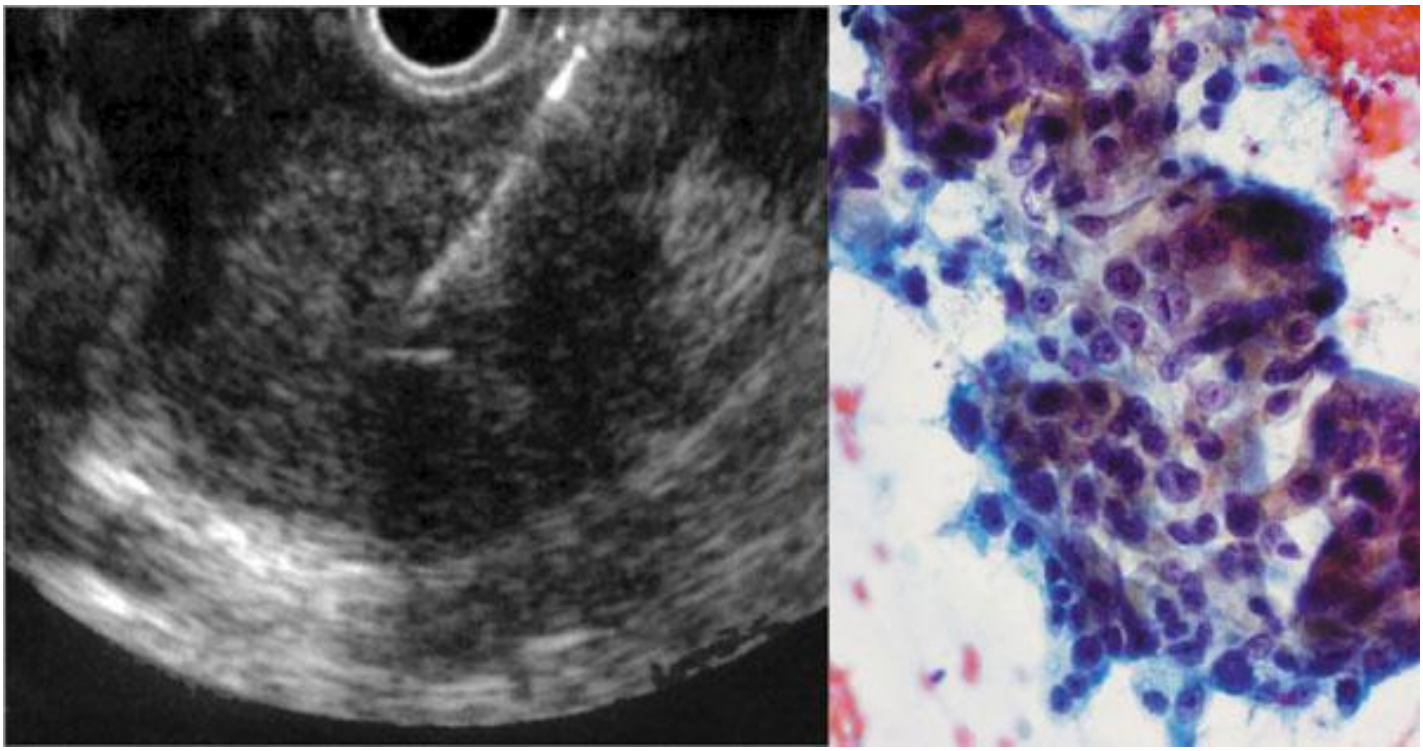
FIGURA 272-27.





Estadificación local de cánceres digestivos con ecografía endoscópica. En cada ejemplo la punta de flecha blanca marca el tumor primitivo, y la negra, la muscularis propia (mp) de la pared intestinal. "AO" indica aorta, *A.* Cáncer de estómago T1. El tumor no invade la mp. *B.* Cáncer de estómago T2. El tumor invade la mp. *C.* Cáncer de estómago T3. El tumor se extiende a través de la mp hasta el tejido circundante, y localmente abomba la aorta.

FIGURA 272-28.



Aspiración con aguja guiada por ecografía endoscópica (EUS). *Izquierda.* Imagen ultrasonográfica de la aguja de calibre 22 introducida a través de la pared duodenal y colocada en la masa de la cabeza del páncreas, hipoecoica. *Derecha.* Micrografía de células cancerosas obtenidas por aspiración. (La imagen de la derecha, por cortesía de la *Dra. Mary Chacho.*)

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Riesgos de la endoscopia

Todas las técnicas endoscópicas conllevan algún riesgo de hemorragia y perforación gastrointestinal. Estos riesgos son bastante bajos en la endoscopia superior y la colonoscopia diagnósticas (<1:1 000 procedimientos), aunque el riesgo llega a ser tan alto como 2:100 cuando se realizan intervenciones terapéuticas como polipectomía, control de una hemorragia o dilatación de una estenosis. La hemorragia y la perforación son raras con el sigmoidoscopio flexible. Los riesgos de la EUS (sin aspiración con aguja) diagnóstica son similares a los de la endoscopia superior diagnóstica.

Las complicaciones infecciosas son raras en la mayor parte de las técnicas endoscópicas. No obstante, algunos procedimientos suponen una mayor incidencia de bacteriemia posterior a la técnica, por lo que puede estar indicado utilizar antibióticos profilácticos en estas intervenciones en algunos pacientes (cuadro 272-1).

Cuadro 272-1. Profilaxis antibiótica en técnicas endoscópicas concretas

Trastorno del paciente	Técnica contemplada	Profilaxis antibiótica[a]
Prótesis valvular, antecedente de endocarditis, cortocircuito generalizado-pulmonar, injerto valvular sintético (menos de un año de edad)	Alto riesgo[b]	Recomendado
	Bajo riesgo[c]	Opcional[d] (datos insuficientes)
Valvulopatía reumática, prolapso valvular mitral con insuficiencia, malformaciones cardíacas congénitas, miocardiopatía hipertrófica	Alto riesgo	Opcional[d] (datos insuficientes)
	Bajo riesgo	No recomendado[d]
Marcapasos, desfibriladores implantables, cirugía de derivación coronaria previa, prótesis articulares	Alto o bajo riesgo	No recomendado

[a] Los regímenes antibióticos aceptables para las técnicas esofágicas son amoxicilina, 2 g PO 1 h antes o ampicilina, 2 g IV 30 min antes de la endoscopia superior; clindamicina, 600 mg PO, como sustituto en pacientes alérgicos a penicilinas. Los regímenes aceptables para las técnicas de colon en pacientes de alto riesgo son gentamicina, 1.5 mg/kg (sin superar los 120 mg), y ampicilina, 2 g IV 30 min antes de la colonoscopia, con o sin amoxicilina 1 g oral 6 h después; vancomicina, 1 g IV, como alternativa en pacientes alérgicos a las penicilinas. Para las técnicas de colon en pacientes de riesgo moderado, la amoxicilina 2 g PO 1 h antes de la técnica o la vancomicina 1 g IV son suficientes.

[b] Métodos endoscópicos de alto riesgo: dilatación de estenosis, esclerosis de varices, ecografía endoscópica con aspiración mediante aguja fina; colangiopancreatografía retrógrada endoscópica con obstrucción de vías biliares.

[c] Métodos endoscópicos de bajo riesgo: esofagogastroduodenoscopia y colonoscopia con obtención de material de biopsia y extirpación de pólipos o sin tal maniobra; ligadura de varices.

[d] Subsisten las controversias y son variables las recomendaciones. Si se desean más detalles sobre el punto, consúltese la obra de Dajani AS et al: Clin Infect Dis 25:1448, 1997.

Fuente: Adaptado de *Antibiotic Prophylaxis for Endoscopic Procedures*, American Society for Gastrointestinal Endoscopy, 1998.

La ERCP conlleva peligros adicionales. En alrededor de 5% de los sujetos a quienes se practica ERCP ocurre pancreatitis, y esta complicación se presenta en 25% de los pacientes con disfunción del esfínter de Oddi. Están expuestos a mayor peligro los sujetos anictéricos jóvenes con conductos normales. La pancreatitis pos-ERCP suele ser leve y de evolución limitada, aunque ocasionalmente motiva hospitalización prolongada con necesidad o no de intervención quirúrgica, diabetes o incluso la muerte. Se producen hemorragias en 1% de las esfinterotomías endoscópicas. Como consecuencia de la ERCP se pueden producir también colangitis ascendente, infecciones de seudoquistes y perforación retroperitoneal con formación de un absceso.

La sedación consciente administrada durante la endoscopia puede provocar depresión respiratoria o reacciones alérgicas. La colocación de un tubo percutáneo de gastrostomía durante una EGD conlleva una incidencia de complicaciones de 10 a 15%, gran parte de ellas en la forma de infecciones de la herida. Otras posibles complicaciones de la colocación de un tubo de gastrostomía son fascitis, neumonía, hemorragias y lesiones del colon.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Endoscopia de urgencia

Hemorragia digestiva aguda

La endoscopia es una importante técnica diagnóstica y terapéutica para los pacientes con hemorragia digestiva aguda. Aunque la mayoría de las veces ésta cede de manera espontánea, una minoría de pacientes presentan hemorragias persistentes o recurrentes que pueden llegar a suponer una amenaza para la vida. Los factores clínicos predictivos del resangrado ayudan a identificar a los pacientes con más probabilidades de beneficiarse de una endoscopia urgente y de la realización de hemostasia por vía endoscópica, angiográfica o quirúrgica.

Evaluación inicial

La evaluación inicial del paciente que sangra se centra en la magnitud de la hemorragia, reflejada por las constantes vitales posturales, la frecuencia de la hematemesis o la melena y, en algunos casos, los resultados del lavado nasogástrico. Los decrementos del hematócrito y la hemoglobina tardan en modificarse en la evolución clínica y pueden no resultar fiables para valorar la magnitud de la hemorragia aguda. Esta evaluación inicial, completada bastante antes de que se haya identificado con exactitud el origen del sangrado, condiciona el tratamiento de sostén inmediato del paciente y ayuda a determinar el momento de realizar la endoscopia. La magnitud de la hemorragia inicial es quizá el indicador más importante de endoscopia de urgencia, ya que una hemorragia inicial masiva incrementa las probabilidades de que sea persistente o recurrente. Los pacientes con hipotensión en reposo, hematemesis repetidas, aspirados nasogástricos que no se aclaran después de lavados repetidos o que precisan transfusión de sangre son los candidatos para realizar una endoscopia de urgencia. Además, los pacientes con cirrosis, coagulopatías o insuficiencia respiratoria o renal, y los de más de 70 años de edad, tienen más probabilidades de presentar resangrado significativo.

Los datos de la evaluación directa del enfermo también sugieren que en muchos pacientes la hemorragia proviene de la zona alta o baja de las vías gastrointestinales. Más de 95% de individuos con melena sufren la pérdida hemática en un punto proximal al ligamento de Treitz, y alrededor de 90% de los sujetos con hematoquezia sangran en algún punto del colon. La melena puede ser consecuencia de hemorragia en el yeyunoíleon o el hemicolon derecho, especialmente en ancianos con lentitud del tránsito por el colon. Por el contrario, algunos individuos con hematoquezia masiva sangran de una úlcera duodenal, y su tránsito intestinal es rápido. En estos pacientes cabe considerar la posibilidad de realizar endoscopia temprana de vías altas.

La endoscopia se debe llevar a cabo después de que el paciente esté estabilizado y se hayan aportado líquidos intravenosos o transfusiones en función de las necesidades. También se tratan las coagulopatías intensas o la trombocitopenia antes de llevar a cabo la endoscopia, ya que la corrección de estos trastornos puede conseguir la resolución de la hemorragia, y las técnicas disponibles de hemostasia endoscópica son limitadas en este tipo de pacientes. Asimismo es necesario prestar atención a las alteraciones metabólicas. Se debe considerar la posibilidad de llevar a cabo una intubación traqueal para proteger la vía respiratoria antes de realizar una endoscopia superior en pacientes con hematemesis repetidas y en los que se sospechan varices esofágicas.

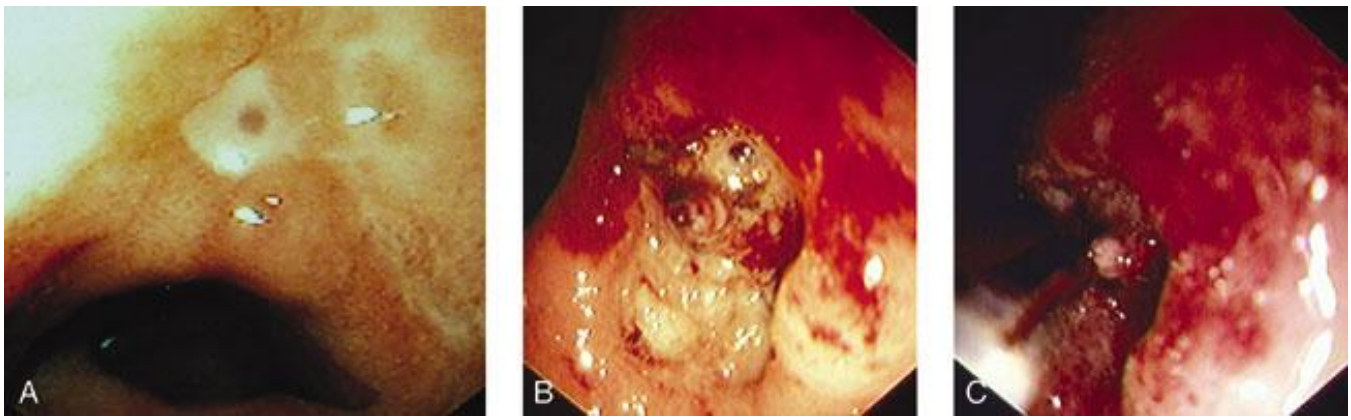
En la mayoría de los pacientes con hematoquezias llamativas es posible realizar colonoscopia después de

administrar una purga rápida del colon con solución de polietilenglicol; el líquido de preparación muchas veces se administra a través de la sonda nasogástrica. La colonoscopia logra un mayor índice de confirmación diagnóstica que la angiografía en casos de hemorragia de vías gastrointestinales bajas, y en algunas situaciones es adecuada la terapia a través del endoscopio. En una minoría de casos una hemorragia persistente y la inestabilidad hemodinámica recurrente impiden visualizar a través del endoscopio la mucosa del colon, y es necesario utilizar otras técnicas (como gammagrafías para detectar hemorragias, angiografías o incluso una colectomía subtotal de urgencia). Sin embargo, incluso en estos casos se debe visualizar con el endoscopio la mucosa del ano y del recto lo antes posible, ya que las lesiones sangrantes situadas en el conducto anal o cerca de él son generalmente accesibles a las técnicas de hemostasia quirúrgica transanal.

Úlcera péptica

El aspecto endoscópico de las úlceras pépticas proporciona información pronóstica útil en los pacientes con hemorragia aguda. Cuando se observa un coágulo plaquetario que sobresale de la pared de un vaso en la base de una úlcera (el llamado coágulo centinela o vaso visible), existe 40% de probabilidades de que se produzca un resangrado importante de la úlcera. Este dato con frecuencia indica un tratamiento endoscópico local para disminuir la tasa de resangrado. Por el contrario, una úlcera de fondo claro se asocia con un riesgo bajo de resangrado (del 3 al 5%); los pacientes con melenas y una úlcera duodenal de fondo claro son dados de alta del departamento de urgencias o la sala de endoscopias si son jóvenes, fiables y por lo demás sanos. Otros datos que suponen un riesgo intermedio de resangrado son los siguientes: los coágulos planos rojos o púrpura en la base de las úlceras tienen 10% de riesgo, mientras que los coágulos grandes adherentes que cubren la base de la úlcera tienen riesgo de 20%. En ocasiones es posible observar sangrado a chorro activo de una úlcera (con más de 90% de riesgo de hemorragia persistente). En la figura 272-29 se muestran ejemplos de signos endoscópicos de hemorragia reciente.

FIGURA 272-29.



Signos endoscópicos de hemorragia reciente en úlceras pépticas. *A.* Coágulo rojo plano en la base de una úlcera. *B.* Coágulo centinela que protruye de la base de una úlcera. *C.* Coagulación del coágulo centinela mostrado en B con un asa térmica. (Cortesía de la *American Society for Gastrointestinal Endoscopy*.)

El paciente con un vaso visible o una hemorragia activa suele tratarse por vía endoscópica, con lo que disminuye el riesgo de resangrado a la mitad. Las técnicas hemostáticas incluyen "coagulación coaptiva" del vaso en la base de la úlcera utilizando un asa térmica que se comprime contra el lugar del sangrado, o la inyección de adrenalina o una sustancia esclerosante en el vaso y a su alrededor.

Varices

Dos estrategias complementarias guían el tratamiento de las varices sangrantes: el tratamiento local del vaso que sangra y el de la hipertensión portal subyacente. Los tratamientos locales (como escleroterapia endoscópica, colocación de bandas por vía endoscópica y taponamiento con una sonda de Sengstaken-Blakemore) controlan con

eficacia las hemorragias agudas en la mayoría de los pacientes, y siguen constituyendo el pilar del tratamiento de la fase aguda, aunque las técnicas que disminuyen las presiones portales (tratamiento farmacológico, derivaciones quirúrgicas o derivaciones intrahepáticas colocadas mediante radiología) también pueden ser importantes.

La ligadura endoscópica con bandas es la técnica endoscópica de elección para el tratamiento local de las varices esofágicas sangrantes. Primero se aspira una varice con un capuchón colocado en la punta del endoscopio, y del capuchón se transfiere una banda de goma a la varice, que queda ligada. Las hemorragias agudas se pueden controlar con esta técnica en 90% de los pacientes y las complicaciones (como sepsis, úlcera esofágica sintomática o estenosis esofágica) son infrecuentes. La esclerosis endoscópica es una técnica más antigua en la que se inyecta una solución esclerosante trombógena en la varice sangrante o su proximidad. Esta técnica controla también las hemorragias agudas en la mayoría de los pacientes, pero tiene una tasa de complicaciones más alta. Ambas se utilizan cuando las varices sangran activamente durante la endoscopia o, lo que es más habitual, cuando las varices son la única causa identificable de hemorragia aguda.

Después del tratamiento de la hemorragia aguda se puede realizar otro tratamiento endoscópico electivo con el objetivo de erradicar las varices esofágicas y evitar el resangrado meses o años después. Este tratamiento crónico tiene menos éxito y sólo previene el resangrado a largo plazo en casi 50% de los pacientes. Los tratamientos farmacológicos que disminuyen la presión portal tienen eficacia similar y se pueden combinar las dos modalidades.

Las varices gástricas son menos accesibles al tratamiento endoscópico y habitualmente se tratan con una técnica descompresiva portal (derivación portosistémica quirúrgica o bien derivación portosistémica transyugular radiológica). El tratamiento endoscópico de las varices gástricas suele reservarse para las que sangran activamente o para los pacientes con trombosis del sistema venoso portal.

Lesión de Dieulafoy

Esta lesión, denominada también *arteria de calibre persistente*, es una arteriola de gran calibre que corre inmediatamente por debajo de la mucosa gastrointestinal y sangra a través de una erosión mucosa puntual. La lesión de Dieulafoy se observa con mayor frecuencia en la curvatura menor del estómago proximal, provoca una hemorragia arterial masiva y es difícil de diagnosticar; con frecuencia sólo es posible identificarla después de endoscopias repetidas por hemorragia recurrente. El tratamiento endoscópico con un asa térmica suele controlar el sangrado agudo y permite hacer una ablación con éxito del vaso sangrante una vez que ha sido posible identificar el punto de sangrado. En otras ocasiones es necesario realizar embolización o sutura quirúrgica.

Desgarro de Mallory-Weiss

Éste es un desgarro mucoso lineal que se produce cerca de la unión gastroesofágica o a través de ella y que frecuentemente se asocia con náuseas o vómitos. Cuando el desgarro rompe una arteriola submucosa se puede producir una hemorragia aguda. La endoscopia es la mejor técnica diagnóstica, y un desgarro con sangrado activo es susceptible de tratamiento endoscópico mediante coagulación compresiva utilizando un asa térmica o mediante inyección de adrenalina diluida. Dado que los desgarros de Mallory-Weiss rara vez resangran, un coágulo centinela situado en la base del desgarro no suele requerir tratamiento endoscópico.

Ectasias vasculares

Éstas son anomalías vasculares mucosas planas que se diagnostican mejor mediante endoscopia. Por lo general producen sangrado intestinal lento y tienen diversas distribuciones características en el tubo digestivo. Cuando se limitan al ciego, donde se presentan en forma de lesiones sésiles, o al antro gástrico (ectasias vasculares antrales gástricas o "estómago en sandía"), las ectasias con frecuencia responden al tratamiento endoscópico ablativo local. Los individuos con ectasias vasculares difusas de yeyunoíleon (que acompañan a insuficiencia renal crónica y telangiectasias hemorrágicas hereditarias) a menudo siguen sangrando a pesar del tratamiento endoscópico de las

lesiones accesibles, y pueden beneficiarse de la administración de octreótido o de estrógeno y progesterona.

Divertículos de colon

Los divertículos se forman cuando las arterias nutricias penetran en la pared muscular del colon en su camino hacia la mucosa. La arteria situada en la base del divertículo puede sangrar, provocando una hematoquezia indolora y masiva. La colonoscopia está indicada en los pacientes con hematoquezia y en los casos de presunta hemorragia diverticular, dado que es necesario excluir otras causas de sangrado (como ectasias vasculares, colitis y tumores malignos). Además, un divertículo activamente sangrante puede ser localizado y tratado algunas veces durante la colonoscopia.

Obstrucción y seudoobstrucción digestiva

La endoscopia es útil para evaluar y tratar algunas formas de obstrucción digestiva. Una excepción importante es la obstrucción del intestino delgado, que no suele diagnosticarse mediante endoscopia o no es accesible al tratamiento endoscópico. Las obstrucciones o seudoobstrucciones esofágicas, gastroduodenales y de colon se pueden diagnosticar todas mediante endoscopia, y con frecuencia pueden tratarse también con esta técnica.

Obstrucción esofágica aguda

La obstrucción esofágica por alimento impactado o por la ingestión de un cuerpo extraño es un suceso potencialmente letal. Si no se trata, puede causar úlcera esofágica, con isquemia y perforación. Los pacientes con obstrucción esofágica persistente a menudo presentan hipersalivación y son incapaces de tragar agua; la endoscopia es generalmente la prueba diagnóstica de elección, ya que es posible eliminar el material obstructivo con el endoscopio, y permite determinar la presencia de una estenosis esofágica subyacente. Es necesario valorar la realización de radiografías de tórax y cuello antes de la endoscopia en pacientes con fiebre, obstrucción de 24 h, o más, de duración o que hayan ingerido objetos puntiagudos, como una espina de pescado. Los estudios radiológicos con material de contraste interfieren en la endoscopia posterior y no es aconsejable realizarlos en pacientes con un cuadro clínico de obstrucción persistente a menos que se sospeche una perforación esofágica. En ocasiones, nifedipina o nitritos sublinguales, o glucagon por vía intravenosa, resuelven una impactación alimentaria esofágica, aunque en la mayoría de los pacientes existe un anillo, membrana o estenosis subyacentes y es necesario extraer el bolo alimentario obstructivo con el endoscopio.

Obstrucción del orificio de salida gástrico

La obstrucción del orificio de salida gástrico suele ser causada por tumores malignos del antro gástrico prepilórico o por una úlcera péptica crónica con estenosis pilórica. Los pacientes vomitan alimento parcialmente digerido muchas horas después de haber comido. La descompresión gástrica con una sonda nasogástrica y el posterior lavado para extraer el material retenido es el primer paso del tratamiento. Entonces, si se desea, se puede confirmar el diagnóstico con una prueba de sobrecarga salina. La endoscopia es útil con fines tanto diagnósticos como terapéuticos. Los pacientes con estenosis pilórica se pueden tratar mediante un balón de dilatación endoscópico del píloro, técnica que produce alivio de los síntomas a largo plazo en alrededor de 50% de los pacientes. La obstrucción maligna del píloro se puede tratar con endoprótesis expansibles colocadas por vía endoscópica si el paciente no es buen candidato a la cirugía.

Obstrucción y seudoobstrucción del colon

Ambas cursan con distensión y molestias abdominales, timpanismo y, en el colon, dilatación y presencia de aire a la radiografía simple de abdomen. Las dos pueden provocar perforación de colon si no se tratan. La seudoobstrucción aguda del colon es una forma de íleo cólico que suele atribuirse a trastornos electrolíticos, fármacos narcóticos y anticolinérgicos, inmovilidad (como sucede después de una intervención quirúrgica) y hemorragias o masas

retroperitoneales. Con frecuencia hay múltiples factores causales presentes. La colonoscopia o la enema de bario con material de contraste hidrosoluble pueden utilizarse como medios diagnósticos para estudiar una lesión obstructiva y diferenciar la obstrucción de la seudoobstrucción. Debe considerarse seriamente la posibilidad de realizar un estudio diagnóstico con una de estas dos pruebas en los pacientes que no presenten factores de riesgo claros de seudoobstrucción, si las radiografías no muestran aire en el recto o si el paciente no mejora después de haber eliminado las causas de seudoobstrucción. En ésta, el riesgo de perforación cecal se incrementa cuando el diámetro del ciego supera los 12 cm, y en estos pacientes la descompresión del colon se puede conseguir con neostigmina por vía intravenosa, colonoscopia descompresiva o colocando un tubo de cecostomía. En la mayoría de los pacientes se debe intentar el tratamiento conservador (con corrección de los trastornos electrolíticos, eliminación de los posibles fármacos causales y aumento de la movilización) antes de emprender una técnica descompresiva invasora.

La obstrucción del colon constituye una indicación para emprender intervenciones urgentes. Suele realizarse colostomía de derivación como método de urgencia, y más tarde se opera al enfermo después de preparación intestinal para identificar la causa primaria. Otra posibilidad para aliviar la obstrucción cancerosa sin cirugía de urgencia es la colocación de una endoprótesis expansible mediante colonoscopia, que permite preparar el intestino para una cirugía planeada.

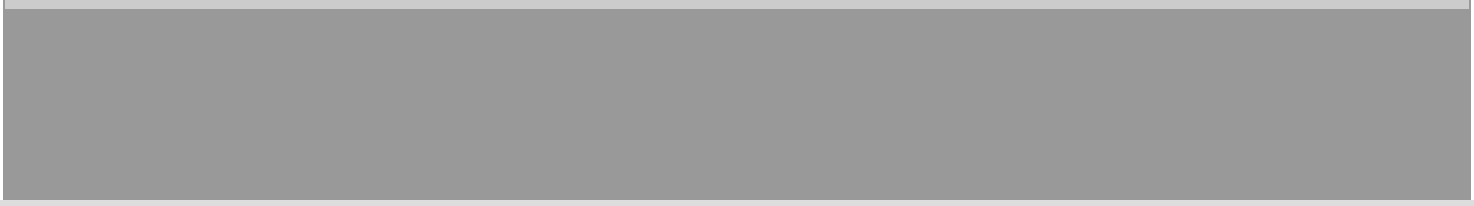
Obstrucción biliar aguda

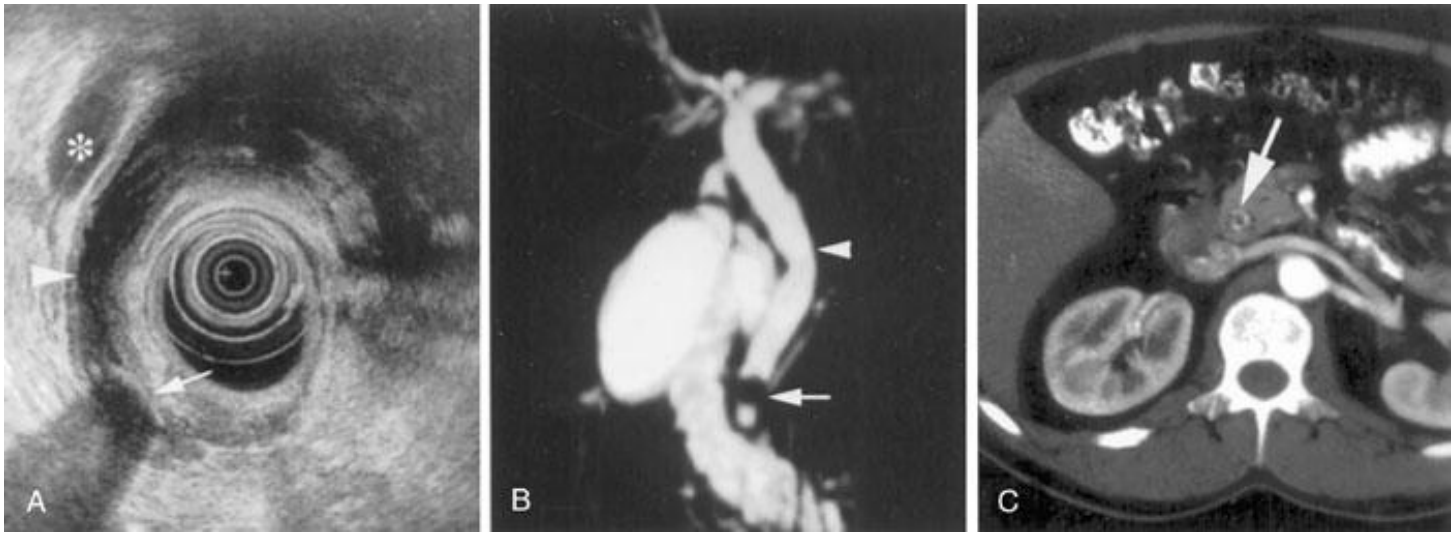
El dolor constante e intenso que se produce cuando un cálculo biliar obstruye el colédoco con frecuencia lleva al paciente al hospital. El diagnóstico de la presencia de un cálculo se sospecha cuando el paciente está ictérico o cuando las enzimas hepáticas o pancreáticas están elevadas, y se confirma mediante colangiografía directa (realizada por vía endoscópica, percutánea o durante la cirugía). La ERCP es actualmente la técnica de elección para el diagnóstico y tratamiento de los cálculos del colédoco en la mayor parte de los hospitales de Estados Unidos.

Estudios de imagen de los conductos biliares

Aunque la ecografía transabdominal y la gammagrafía biliar no son suficientemente sensibles para realizar un diagnóstico fiable de cálculos en los conductos biliares, las técnicas de imagen más modernas, como la tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT) helicoidal, la colangiopancreatografía con resonancia magnética (*magnetic resonance cholangiopancreatography*, MRCP) y la EUS son técnicas más sensibles que están teniendo una participación cada vez más importante en el diagnóstico de estos trastornos. En la figura 272-30 se ilustran algunos ejemplos de estas técnicas. Durante la MRCP se obtienen imágenes que muestran el flujo estancado o lentificado y omiten ("sustraen") todos los demás tejidos. Las imágenes resultantes del cuadrante superior derecho son sorprendentemente similares a las que se obtienen durante la colangiografía directa, aunque con menos resolución. La MRCP se puede realizar rápidamente sin sedación y no requiere el empleo de material de contraste radiológico. Cuando se introduce un ecoendoscopio en el duodeno es posible obtener imágenes detalladas del conducto biliar adyacente. Aunque esta técnica requiere sedación intravenosa, presenta una incidencia muy baja de complicaciones, al contrario de la ERCP. La CT helicoidal tiene sensibilidad de 85% para el diagnóstico de cálculos en los conductos biliares, la MRCP la tiene de 85 a 90%, y la EUS, de 88 a 98%. La EUS es más sensible que la ERCP en manos experimentadas.

FIGURA 272-30.





Nuevas técnicas de imagen de los conductos biliares. Las flechas señalan cálculos biliares. Las puntas de flecha indican el colédoco, y los asteriscos, la vena porta. A. Ecografía endoscópica (EUS). B. Colangiografía con resonancia magnética (MRCP). C. Tomografía computadorizada helicoidal.

Cuando es muy probable que exista un cálculo en un conducto biliar y es necesario el tratamiento urgente (como en un paciente con ictericia y sepsis biliar), la ERCP es la técnica de elección, ya que sigue siendo el método fundamental para el diagnóstico y permite realizar un tratamiento inmediato. Si un cálculo persistente en un conducto biliar es relativamente improbable (como sucede en un enfermo con pancreatitis litiásica), técnicas de imagen menos invasoras pueden complementar la ERCP o la colangiografía intraoperatoria.

Colangitis ascendente

La tríada de Charcot de ictericia, dolor abdominal y fiebre se observa en 70% de los pacientes con colangitis ascendente y sepsis biliar. Para empezar, estos enfermos se estabilizan con aporte de líquidos y antibióticos intravenosos. Suele realizarse una ecografía abdominal para detectar la presencia de cálculos biliares y dilatación del colédoco. Sin embargo, éste puede no estar dilatado al principio de una obstrucción biliar aguda. El tratamiento médico suele mejorar el estado clínico del paciente, proporcionando un período aproximado de 24 h durante el que debe restablecerse el drenaje biliar, más a menudo con ERCP. Los retrasos no justificados pueden dar lugar a un agravamiento de la sepsis y un incremento de la morbilidad. Si, además de la tríada de Charcot, hay choque y obnubilación (péntada de Reynolds), suele estar indicado restituir con urgencia el drenaje biliar.

Pancreatitis litiásica

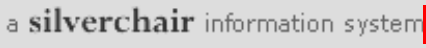
Los cálculos biliares pueden provocar pancreatitis aguda cuando pasan por la ampolla de Vater. La presencia de una pancreatitis litiásica suele implicar el paso de un cálculo hacia el duodeno, y sólo alrededor de 20% de los pacientes son portadores de un cálculo persistente en la ampolla o el colédoco. Los cálculos retenidos son más frecuentes entre los enfermos que presentan ictericia, pancreatitis grave o colangitis ascendente superpuesta.

La ERCP urgente disminuye la morbilidad de la pancreatitis litiásica en algunos subgrupos de pacientes, pero sigue sin estar claro si el beneficio de la ERCP se debe atribuir principalmente al tratamiento y prevención de la colangitis ascendente o al alivio de la obstrucción del conducto pancreático. La ERCP está indicada al principio del tratamiento de la pancreatitis litiásica si se sospecha también una colangitis ascendente, en especial en un paciente ictérico. Al parecer la ERCP de urgencia beneficia a individuos en quienes es posible anticipar la aparición de pancreatitis grave por medio de un índice clínico de intensidad (como sería la puntuación de Glasgow o de Ranson).

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.









McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Endoscopia programada

Dispepsia y reflujo

La dispepsia es una molestia quemante en el abdomen superior que puede ser provocada por diversos procesos como reflujo gastroesofágico, úlcera péptica y "dispepsia no ulcerosa", una categoría heterogénea en la que se incluyen trastornos de la motilidad, la sensación y la somatización. Las enfermedades malignas del estómago y el esófago son causas menos frecuentes de dispepsia. Una anamnesis cuidadosa permite realizar un diagnóstico diferencial exacto de dispepsia sólo a la mitad de los pacientes. En el resto, la endoscopia puede ser un instrumento diagnóstico útil, en especial en los pacientes cuyos síntomas no se alivian con tratamiento sintomático empírico.

Enfermedad por reflujo gastroesofágico

Cuando están presentes los síntomas clásicos de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (*gastroesophageal reflux disease*, GERD), como pirosis y ardor subesternal, en general son suficientes el diagnóstico de presunción y el tratamiento empírico. Aunque la endoscopia es sensible para diagnosticar la esofagitis, pasa por alto algunos casos de reflujo, ya que ciertos pacientes presentan reflujo sintomático sin esofagitis. La prueba más sensible para diagnosticar la GERD es la vigilancia ambulatoria del pH durante 24 h. La endoscopia está indicada en los pacientes con síntomas de reflujo resistentes y en aquéllos en que después del tratamiento reaparece una dispepsia no claramente relacionada con el reflujo sobre la base de los datos clínicos, para valorar el esófago y excluir otras enfermedades. La endoscopia también se aconseja en un paciente con reflujo y disfagia para descartar la presencia de estenosis o enfermedad maligna. Tal vez también está indicada en pacientes con pirosis frecuente de larga duración (≥10 años), que presentan un riesgo seis veces mayor de sufrir esófago de Barrett en comparación con un paciente cuyos síntomas de reflujo tienen menos de un año. Los pacientes con esófago de Barrett habitualmente son incluidos en un programa de endoscopias periódicas con biopsia para detectar la aparición de displasias o bien de un carcinoma precoz.

Úlcera péptica

La úlcera péptica causa clásicamente dolor quemante o retortijones, con frecuencia de aparición nocturna, que se alivian de manera rápida con la ingestión de alimento o antiácidos. Aunque la endoscopia es la prueba diagnóstica más sensible para la úlcera péptica, su realización inmediata es

una estrategia costosa en pacientes jóvenes con síntomas dispépticos de tipo ulceroso, a menos que se pueda disponer de la endoscopia a bajo coste. En los pacientes en los que se sospecha una úlcera péptica se debe evaluar la presencia de una infección por *Helicobacter pylori*. La serología (que documenta una infección presente o pasada) y la prueba de urea en el aliento (que demuestra la presencia de una infección actual) son pruebas menos invasoras y costosas que la endoscopia con biopsia. En los pacientes en que persisten los síntomas de tipo ulceroso a pesar del tratamiento está indicado realizar una endoscopia para excluir un tumor maligno gástrico, y lo mismo sucede con los que presentan "signos de alarma" (pérdida de peso, anemia, hemorragia).

Dispepsia no ulcerosa

Es posible que ésta se asocie a timpanismo y, a diferencia de la úlcera péptica, no tiende a presentar remisiones y recaídas. La mayoría de los pacientes no responden al tratamiento con antiácidos, procinéticos o antibióticos contra *Helicobacter*, y se remiten para endoscopia con el fin de excluir una úlcera rebelde. Aunque la endoscopia es útil para excluir otros diagnósticos, en general aporta poco al tratamiento de los pacientes con dispepsia no ulcerosa.

Disfagia

Alrededor de 50% de los pacientes con dificultad para tragar tienen una obstrucción mecánica; el resto presentan un trastorno motor. La historia clínica cuidadosa con frecuencia sugiere un diagnóstico y lleva a la solicitud de las pruebas diagnósticas adecuadas. La estenosis esofágica produce normalmente disfagia progresiva, primero para sólidos y luego para líquidos; por el contrario, los trastornos esofágicos motores con frecuencia provocan disfagia intermitente tanto para sólidos como para líquidos. Algunos procesos subyacentes presentan características propias en la historia clínica: el anillo de Schatzki provoca disfagia episódica para sólidos, de manera característica al comienzo de una comida; los trastornos motores faríngeos se asocian a dificultad para iniciar la deglución ("disfagia de transferencia") y reflujo nasal al tragar; y la acalasia puede producir regurgitación nocturna de restos de alimento no digerido.

Cuando se sospecha una obstrucción mecánica la endoscopia es útil como método diagnóstico inicial, ya que permite hacer una biopsia inmediata y dilatar las estenosis, masas o anillos. El paso ciego o forzado del endoscopio puede provocar una perforación en un paciente con estenosis del esófago cervical o un divertículo de Zencker, aunque el paso suave de un endoscopio bajo visión directa es razonablemente seguro. La endoscopia puede pasar por alto un anillo o estenosis sutil en algunos pacientes.

Cuando se sospecha un trastorno motor, el esofagograma es la mejor prueba diagnóstica inicial, ya que permite evaluar el mecanismo de deglución faríngeo, el peristaltismo esofágico y el esfínter esofágico inferior. En algunos trastornos también puede ser importante para el diagnóstico realizar después una manometría esofágica.

Anemia y sangre oculta en heces

La anemia ferropénica se puede atribuir a absorción deficiente de hierro (como en el esprue celíaco) o, más a menudo, a pérdida crónica de sangre. El sangrado intestinal debe sospecharse seriamente en varones y mujeres posmenopáusicas con anemia ferropénica, y en estos pacientes está indicada la colonoscopia, incluso en ausencia de sangre oculta detectable en heces. Alrededor de 30% presentarán grandes pólipos de colon, 10% cáncer colorrectal y el resto lesiones vasculares del colon. Cuando no se encuentra una fuente convincente de sangrado en el colon se debe realizar también una endoscopia gastrointestinal superior; si tampoco se encuentra lesión, es necesario realizar biopsias duodenales para descartar esprue. Puede ser adecuado estudiar el intestino delgado si tanto la EGD como la colonoscopia no han aportado resultados.

Los métodos para identificar sangre oculta en heces detectan hemoglobina o la fracción hemo, y son los más sensibles para descubrir la pérdida hemática por el colon, aunque también detectan volúmenes mayores de sangre perdida en la porción alta de las vías gastrointestinales. Los sujetos que tienen más de 50 años y sangre oculta en heces de aspecto normal deben ser sometidos a colonoscopia para corroborar o descartar la presencia de una neoplasia colorrectal. Este método tiene índice de confirmación diagnóstica menor que en el caso de la anemia ferropénica. El que también se practique endoscopia de vías altas o no depende en gran medida del cuadro clínico del enfermo.

El intestino delgado puede ser también el origen de un sangrado intestinal crónico, en especial cuando la colonoscopia y la endoscopia superior no son diagnósticas. La utilidad de su estudio depende del contexto clínico, y es de la máxima importancia en los pacientes en que el sangrado produce anemia crónica o recurrente. Aunque la radiología del intestino delgado suele ser normal, la enteroscopia parcial o total permite un diagnóstico específico en 50% de estos pacientes. Los datos más frecuentes son ectasias vasculares mucosas.

Detección de cáncer colorrectal

Una gran parte de los cánceres de colon se desarrollan a partir de adenomas de colon previos, y el cáncer colorectal se puede evitar en su mayor parte detectando y resecando los pólipos adenomatosos del colon. La detección de pólipos y de cánceres precoces asintomáticos se puede realizar analizando la presencia de sangre oculta en heces y mediante el examen directo de la mucosa. Dado que la prueba de hemorragias ocultas no es sensible y detecta tan sólo la cuarta parte de los cánceres de colon y los pólipos de gran tamaño, la visualización de al menos parte del colon es un componente importante en el proceso de detección precoz del cáncer colorrectal.

Al elegir una estrategia de detección ("cribado") en un sujeto asintomático influyen en parte sus antecedentes personales y familiares. Las personas con mayor peligro de cáncer de colon incluyen aquéllas con el antecedente de enteropatía inflamatoria, pólipos colorrectales, el antecedente familiar de pólipos adenomatosos o cáncer en parientes de primer grado, o algunos síndromes cancerosos familiares. Estas consideraciones también modifican las recomendaciones para la detección. Se considera en términos generales que la persona sin los factores mencionados

presenta un riesgo promedio.

Las estrategias de cribado se resumen en el cuadro 272-2. Cabe utilizar sigmoidoscopia o colonoscopia en busca de cáncer en individuos asintomáticos con riesgo promedio. El empleo de sigmoidoscopia se basaba en la observación histórica de que la mayor parte de los cánceres colorrectales ocurrían en el recto y el hemicolon izquierdo, y que los individuos con cánceres en el hemicolon derecho tenían pólipos en el hemicolon izquierdo. Sin embargo, en los últimos decenios se ha modificado la distribución de los cánceres en el colon. Los datos de grandes estudios hechos por colonoscopia para el cribado de personas de riesgo promedio indican que los cánceres se distribuyen de manera aproximadamente igual a los dos lados del colon, y que la mitad de los sujetos con lesiones en el hemicolon derecho no tienen pólipos en el izquierdo. Además, es muy promisoria la nueva técnica imagenológica de "colonoscopia virtual", que utiliza datos de CT helicoidal para generar un "rastreo panorámico" gráfico del interior del colon. Aunque todavía no es una técnica suficientemente sensible para poder utilizarla de forma habitual en clínica, cuando esté bien desarrollada puede convertirse en un método no invasor útil de detección.

Cuadro 272-2. Estrategias para la detección de cáncer colorrectal

	Recomendación
PACIENTES CON RIESGO PROMEDIO	
Personas asintomáticas de 50 años de edad o mayores	Practicar colonoscopia cada 10 años o buscar cada año sangre oculta en heces y realizar sigmoidoscopia con aparato flexible cada cinco años *o*
	Enema de bario con doble contraste cada cinco a 10 años
PACIENTES DE ALTO RIESGO[a]	
Antecedentes personales	
Antecedente de cáncer del colon	Valorar todo el colon para la fecha de la ablación y después practicar colonoscopia cada tres a cinco años
Antecedentes de adenomas del colon	Colonoscopia cada tres a cinco años
Pancolitis ulcerosa que ha durado ocho años; colitis del hemicolon izquierdo que ha durado >15 años	Colonoscopia con obtención de fragmentos de biopsia cada uno a tres años
Antecedentes familiares	
Poliposis adenomatosa familiar	Considerar la posibilidad de estudios genéticos
	Cada año sigmoidoscopia a partir de los 10 a 12 años de vida; pensar en colectomía en caso de pólipos; si no se les detecta, practicar cada año sigmoidoscopia hasta los 40 años para seguir con el mismo método cada tres a cinco años
Cáncer colorrectal no polipósico hereditario	Pensar en la práctica de pruebas genéticas

	Colonoscopia cada dos años a partir de los 25 años o si se tienen cinco años menos que el pariente más joven afectado; después de los 40 años colonoscopia anual
Dos parientes en primer grado con cáncer colorrectal o adenomas	Colonoscopia cada tres a cinco años, que se comenzará si la persona tiene 10 años menos que el pariente más joven afectado
Un pariente en primer grado con cáncer colorrectal o adenomas esporádicos antes de los 60 años	Igual que los incisos anteriores

[a] Pacientes de alto riesgo: antecedente de enteropatía inflamatoria, pólipos adenomatosos colorrectales o cáncer colorrectal; antecedente familiar de pólipos adenomatosos colorectales, cáncer colorrectal o algunos síndromes neoplásicos familiares.

Fuente: *Adaptado de Recommendations for Colorectal Cancer Screening and Surveillance in People at Average and at Increased Risk*, American Medical Association Council on Scientific Affairs, 2001 y de *Screening and Surveillance Colonoscopy in Individuals at Increased Risk for Colorectal Cancer,* American Society for Gastrointestinal Endoscopy, 1998.

Diarrea

La mayor parte de los casos de diarrea son agudos, de curación espontánea y producidos por infecciones o medicación. La diarrea crónica (la que dura más de seis semanas) suele deberse a una enfermedad inflamatoria o malabsortiva primitiva, es menos probable que se resuelva espontáneamente y por lo general exige un estudio diagnóstico. Los pacientes con diarrea crónica o diarrea aguda grave no explicada deben someterse a endoscopia si la búsqueda de patógenos en heces no es positiva. La elección de la prueba endoscópica depende del contexto clínico.

Los pacientes con síntomas referentes al colon y datos como diarrea sanguinolenta, tenesmo, fiebre o leucocitosis en las heces por lo general son sometidos a sigmoidoscopia o colonoscopia para buscar una colitis. La sigmoidoscopia suele ser suficiente y resulta la mejor prueba diagnóstica inicial en gran parte de estos casos. Por otra parte, los pacientes que presentan signos y síntomas que sugieren una enfermedad del intestino delgado, como heces acuosas voluminosas, intenso adelgazamiento y malabsorción de hierro, calcio o grasas, deben estudiarse con endoscopia superior y biopsias duodenales.

La mayoría de los pacientes con diarrea crónica no sigue ninguno de estos patrones. Cuando existe una historia de larga evolución de estreñimiento y diarrea alternativos desde el principio de la edad adulta, sin datos como sangre en heces o anemia, se puede establecer un diagnóstico de síndrome del colon irritable sin necesidad de visualizar éste directamente. La esteatorrea y el dolor abdominal superior deben orientar a un estudio del páncreas más que del intestino. Los pacientes en que la diarrea crónica no es fácil de clasificar deben estudiarse inicialmente con una colonoscopia para examinar todo el colon (y el íleon terminal) en busca de una enfermedad inflamatoria o neoplásica.

Hematoquezia leve

La sangre roja brillante expulsada con heces formadas y de color pardo (o sobre ellas) suele ser de origen rectal, anal o sigmoideo distal. Los pacientes con hematoquezia, incluso trivial, deben ser investigados con sigmoidoscopia para excluir la presencia de pólipos grandes o cánceres en el intestino distal. Los que refieren la presencia de sangre roja sólo en el papel higiénico, y no en la taza del inodoro o en las heces, están sangrando de una lesión del conducto anal, y el examen cuidadoso externo y digital, junto con la anoscopia, son suficientes para establecer el diagnóstico en la mayoría de estos casos.

Pancreatitis no explicada

Alrededor de 20% de los pacientes con pancreatitis no presentan una causa identificable después de la investigación clínica habitual (incluidas revisión del uso de medicamentos y de alcohol, determinación de los valores séricos de triglicéridos y calcio, ecografía abdominal y CT). Las técnicas endoscópicas permiten realizar un diagnóstico específico en la mayoría de estos pacientes, con lo que a menudo se modifica el tratamiento clínico. La investigación endoscópica está particularmente indicada si el paciente ha tenido más de un episodio de pancreatitis.

La microlitiasis, o presencia de cristales microscópicos en la bilis, es una de las principales causas de pancreatitis aguda previa no explicada, y algunas veces se observa durante una ecografía abdominal como una capa de barro biliar o como partículas de material ecogénico flotante en la vesícula biliar. Se puede obtener bilis de la vesícula para su análisis microscópico administrando un análogo de la colecistocinina durante la endoscopia, lo que produce contracción vesicular. La bilis se aspira del duodeno a medida que drena de la papila, y la fracción más negra se examina para buscar cristales de colesterol o gránulos de bilirrubinato. La combinación de EUS de la vesícula y estudio microscópico de la bilis constituye quizá el medio más sensible para diagnosticar microlitiasis.

Pancreatitis crónicas previamente no detectadas, tumores pancreáticos malignos y páncreas dividido se pueden diagnosticar mediante ERCP o ecografía endoscópica. La disfunción del esfínter de Oddi probablemente produce algunos casos de pancreatitis y se puede diagnosticar mediante estudios de manometría realizados durante la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica.

Estadificación del cáncer

Por medio de EUS es posible la estadificación local de canceres de esófago, estómago, páncreas, vías biliares y recto. La EUS con aspiración a través de aguja fina (fig. 272-28) constituye la evaluación preoperatoria más precisa para la estadificación del tumor y los ganglios locales, pero no detecta metástasis a distancia. Los detalles de la estadificación de la neoplasia local orientarán las decisiones terapéuticas en aspectos como la posibilidad de extirpación y la necesidad de tratamiento neocomplementario. También se puede utilizar EUS con biopsia mediante aguja transesofágica para identificar la presencia del cáncer pulmonar no microcítico en ganglios mediastínicos.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Endoscopia de acceso abierto

Aunque tradicionalmente han sido los gastroenterólogos quienes han atendido a los pacientes en consulta antes de indicar una técnica endoscópica, la programación directa de técnicas endoscópicas por los médicos de atención primaria, o *endoscopia de acceso abierto*, es una práctica clínica cada vez más frecuente. Cuando las indicaciones de la endoscopia están claras y son apropiadas, los riesgos de la técnica son bajos, y el paciente entiende qué puede esperar de ella; las endoscopias de acceso abierto aceleran la atención de los enfermos y disminuyen los costes.

A los pacientes remitidos para este tipo de endoscopia se les debe haber practicado recientemente historia clínica, exploración física y revisión de la medicación. Se debe disponer de una copia de esta evaluación cuando el paciente vaya a realizarse la endoscopia. Los que presentan trastornos cardiovasculares o respiratorios inestables no deben ser remitidos directamente a endoscopia de acceso abierto. Los pacientes con algunos procesos cardíacos concretos que van a ser sometidos a determinados procedimientos deben recibir antibióticos profilácticos antes de la endoscopia, como se describe en el cuadro 272-1. Además, a los pacientes que toman anticoagulantes es necesario cambiarles el tratamiento antes de la endoscopia, como se detalla en el cuadro 272-3. Aunque muchos endoscopistas recomiendan interrumpir la administración de ácido acetilsalicílico durante cinco días antes de las técnicas endoscópicas programadas, la mayoría de los datos indican que en ausencia de un trastorno hemorrágico previo es seguro realizar la endoscopia a pacientes que toman ácido acetilsalicílico y antiinflamatorios no esteroideos.

Cuadro 272-3. Control de la coagulación antes de procedimientos endoscópicos

	Paciente con alto riesgo de tromboembolia[a]	Paciente con bajo riesgo de tromboembolia[b]
Técnicas de alto riesgo[c]	Interrumpir la warfarina 3 a 5 días antes de la técnica; considerar la administración de heparina cuando el INR está por debajo del nivel terapéutico	Interrumpir la warfarina 3 a 5 días antes de la técnica; reanudarla inmediatamente después

Técnicas de bajo riesgo[d]	No hacer cambios en la anticoagulación; las técnicas programadas deben retrasarse mientras el INR esté por encima del nivel terapéutico	No hacer cambios en la anticoagulación; las técnicas programadas deben retrasarse mientras el INR esté por encima del nivel terapéutico

[a] Trastornos de alto riesgo: fibrilación auricular asociada con cardiopatía valvular, válvula mecánica en posición mitral, válvula mecánica y acontecimiento tromboembólico previo.

[b] Trastornos de bajo riesgo: fibrilación auricular no valvular paroxística o no complicada, válvula mecánica en posición aórtica, válvula bioprotésica, trombosis venosa profunda.

[c] Técnicas de alto riesgo: polipectomía, dilatación de estenosis, tratamiento de varices, colocación de gastrostomía, esfinterotomía biliar, ecografía endoscópica con aspiración mediante aguja.

[d] Técnicas de bajo riesgo: endoscopia superior diagnóstica, colonoscopia, sigmoidoscopia con o sin biopsia, colangiopancreatografía retrógrada endoscópica diagnóstica, ecografía endoscópica sin aspiración con aguja.

Nota: INR, índice internacional normalizado (*international normalized ratio*).

Fuente: Adaptado de *Management of Anticoagulants and Anti-Inflammatory Medications in Patients Undergoing Endoscopic Procedures*, American Society for Gastrointestinal Endoscopy, 1998.

Entre las indicaciones frecuentes para EGD abierta se incluyen dispepsia refractaria a un ciclo de tratamiento apropiado, hemorragia de vías gastrointestinales y anorexia persistente o saciedad temprana. La colonoscopia "abierta" suele practicarse en varones o posmenopáusicas con anemia ferropénica, en personas mayores de 50 años que tienen sangre oculta en heces, en pacientes con el antecedente de pólipos adenomatosos o cáncer colorrectal y en el cribado en busca de esta última neoplasia. La sigmoidoscopia flexible suele realizarse como método "de acceso abierto".

Cuando los pacientes son remitidos para una colonoscopia de acceso abierto el médico de atención primaria puede tener que elegir la preparación del colon. Los preparados orales de uso habitual son las soluciones de lavado de polietilenglicol y de fosfato sódico. Este último puede provocar alteraciones de los líquidos y electrólitos, especialmente en pacientes con insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca congestiva y más de 70 años de edad.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Baron TH: Expandable metal stents for the treatment of cancerous obstruction of the gastrointestinal tract. N Engl J Med 344:1681, 2001 [PMID: 11386268]

Dajani AS et al: Prevention of bacterial endocarditis: Recommendations by the American Heart Association. Clin Infect Dis 25:1448, 1997 [PMID: 9431393]

Imperiale TF et al: Risk of advanced proximal neoplasms in asymptomatic adults according to the distal colorectal findings. N Engl J Med 343:169, 2000 [PMID: 10900275]

Jensen DM et al: Urgent colonoscopy for the diagnosis and treatment of severe diverticular hemorrhage. N Engl J Med 342:78, 2000 [PMID: 10631275]

Lieberman DA et al: Use of colonoscopy to screen asymptomatic adults for colorectal cancer. N Engl J Med 343:162, 2000 [PMID: 10900274]

Ofman JJ, Rabeneck L: The effectiveness of endoscopy in the management of dyspepsia: A qualitative systematic review. Am J Med 106:335, 1999 [PMID: 10190384]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Enfermedades del esófago: introducción

Las dos funciones fundamentales del esófago son el transporte del bolo alimenticio desde la boca hasta el estómago y la prevención del flujo retrógrado del contenido gastrointestinal. La función de transporte se realiza mediante las contracciones peristálticas de la faringe y el esófago, asociadas con la relajación de los esfínteres esofágicos superior e inferior (cap. 33). El flujo retrógrado es evitado por los dos esfínteres esofágicos, que se mantienen cerrados entre cada movimiento deglutorio. El esfínter esofágico superior está formado por los músculos cricofaríngeo y constrictor inferior de la faringe, que son ambos músculos estriados inervados por motoneuronas inferiores somáticas excitadoras. Estos músculos carecen de tono miógeno y no reciben inervación inhibidora. El esfínter esofágico superior (*upper esophageal sphincter*, UES) permanece cerrado gracias a las propiedades elásticas de su pared y a la contracción tónica neurógena de los músculos del esfínter. La inhibición en el sistema nervioso central abre concertadamente los músculos esfinterianos, con desplazamiento anterógrado de la laringe por acción de los músculos suprahioideos. Por el contrario, el esfínter esofágico inferior (*lower esophageal sphincter*, LES) está compuesto de músculo liso y su inervación se compone de series paralelas de vías parasimpáticas excitadoras e inhibidoras. Permanece cerrado por su tono miógeno intrínseco, que es regulado por nervios excitadores e inhibidores. Se abre en respuesta a la actividad de los nervios inhibidores. Los neurotransmisores de los nervios excitadores son acetilcolina y sustancia P, y los de los nervios inhibidores son péptido intestinal vasoactivo (*vasoactive intestinal peptide*, VIP) y óxido nítrico. La función del LES es complementada por los pilares diafragmáticos, que rodean el esfínter y actúan como un LES externo. La relajación del LES sin contracción esofágica se produce durante el eructo y la distensión gástrica. La relajación transitoria del esfínter esofágico inferior (*transient lower esophageal sphincter relaxation*, tLESR) provocada durante la distensión gástrica es un reflejo vasovagal. También las comidas ricas en grasas, el tabaco y las bebidas ricas en xantinas (té, café, colas) inducen un descenso de la presión del esfínter. Muchas hormonas y neurotransmisores pueden modificar la presión del LES. Agonistas muscarínicos (receptores M_2 y M_3), agonistas alfa-adrenérgicos, gastrina, sustancia P y prostaglandina F_{2a} inducen contracción; nicotina, agonistas beta-adrenérgicos, dopamina, colecistocinina, secretina, VIP, péptido relacionado con el gen de la calcitonina (*calcitonin gene-related peptide*, CGRP), adenosina, prostaglandina E y donantes de óxido nítrico, como los nitratos, inducen su relajación.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.



McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Síntomas

Disfagia

(Véase cap. 33)

Dolor esofágico

La pirosis o *agruras* es una sensación quemante retroesternal que puede ascender y descender como una ola. Cuando es intensa, se irradia hacia los lados del tórax, el cuello y el ángulo de la mandíbula. Es un síntoma característico de la esofagitis por reflujo y puede asociarse a regurgitación o a una sensación de líquido caliente que sube hasta la boca. Se agrava al inclinarse hacia delante, al estirarse o al acostarse y empeora después de las comidas. Se alivia con la postura erecta, tragando saliva o agua y, sobre todo, tomando antiácidos. Al parecer se debe a la mayor sensibilidad de la mucosa y puede desencadenarse con la infusión de ácido clorhídrico diluido (0.1 *N*) (prueba de Bernstein) o de soluciones neutras hiperosmolares en el esófago.

La *odinofagia*, o deglución dolorosa, es característica de esofagitis no asociada a reflujo, especialmente la debida a *Candida* o a virus del herpes. También se presenta en caso de úlcera péptica del esófago (úlcera de Barrett), carcinoma con afección periesofágica, lesión cáustica del esófago o perforación de éste. Es rara en la esofagitis por reflujo no complicada. Es preciso diferenciar la odinofagia del cólico causado por impactación de un bolo alimenticio.

El *dolor torácico atípico*, diferente de la pirosis y de la odinofagia, ocurre en la esofagitis por reflujo o en trastornos de la motilidad esofágica como el espasmo esofágico difuso, que puede producirse de forma espontánea o durante una comida. Cuando el dolor torácico se debe a la infiltración periesofágica por un carcinoma o a una úlcera péptica, puede ser constante y extraordinariamente intenso. A veces aparecen distintos tipos de dolor esofágico en el mismo paciente, y a menudo éstos no son capaces de describir su dolor con la precisión suficiente para permitir su clasificación. Antes de atribuir al esófago un dolor torácico atípico, es necesario excluir cuidadosamente una cardiopatía isquémica. La causa más frecuente de dolor torácico de origen esofágico es la esofagitis por reflujo. Algunos pacientes con dolor torácico atípico tienen anomalías motoras inespecíficas del esófago cuya importancia no está clara. Muchos de estos pacientes presentan alteraciones del comportamiento, trastornos psicosomáticos, depresión, ansiedad, reacciones de angustia y otros trastornos de somatización.

Regurgitación

La *regurgitación* es el retorno espontáneo y sin esfuerzo del contenido gástrico o esofágico a la boca. En la obstrucción esofágica distal con estasis, como la secundaria a acalasia o a un divertículo grande, el material regurgitado consiste en un líquido mucoso insípido o en alimentos no digeridos. La regurgitación de un material amargo o ácido se observa en el reflujo gastroesofágico grave y se asocia con incompetencia de ambos esfínteres esofágicos. Puede complicarse con aspiración laríngea, accesos de tos y sensación de ahogo que despiertan al paciente dormido, y con neumonía por aspiración. El fenómeno de "hacerse agua la boca" es una hipersecreción salival refleja característica de la esofagitis péptica y no debe ser confundido con la regurgitación.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISONONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

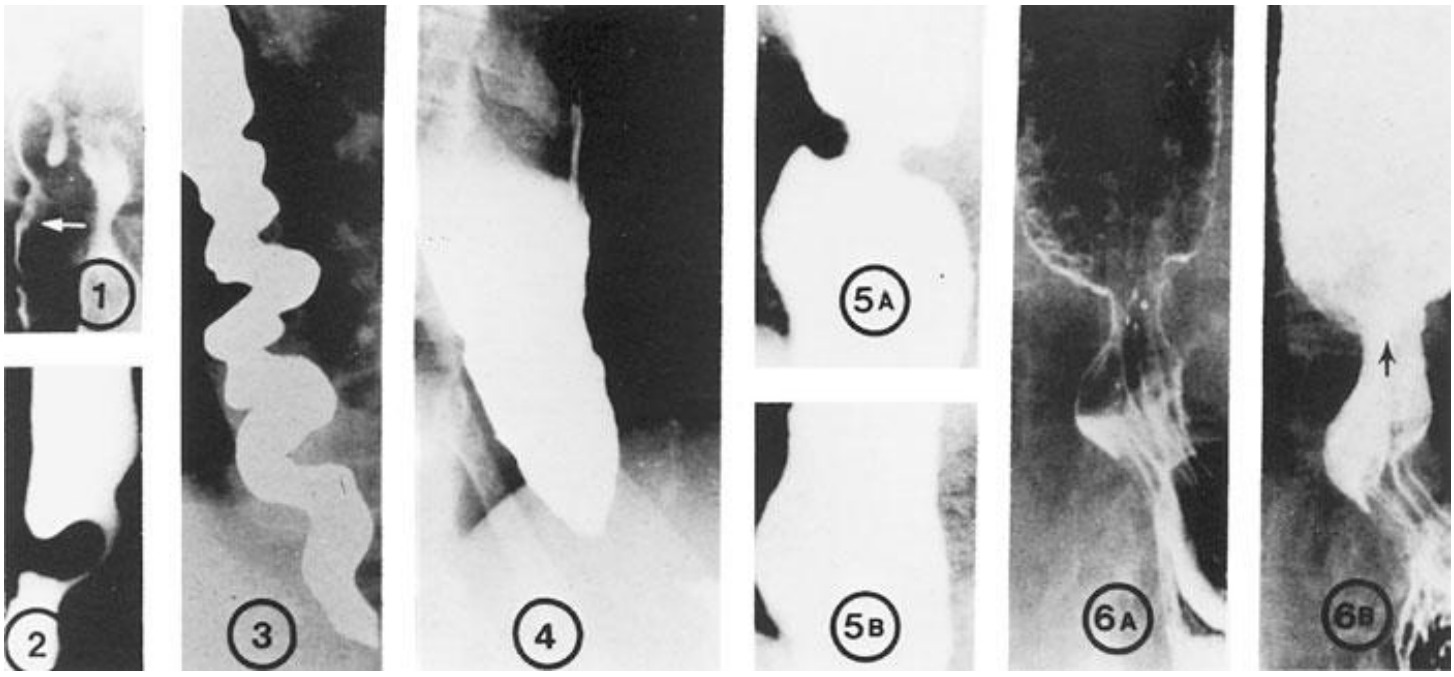
Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Pruebas diagnósticas

Estudios radiológicos

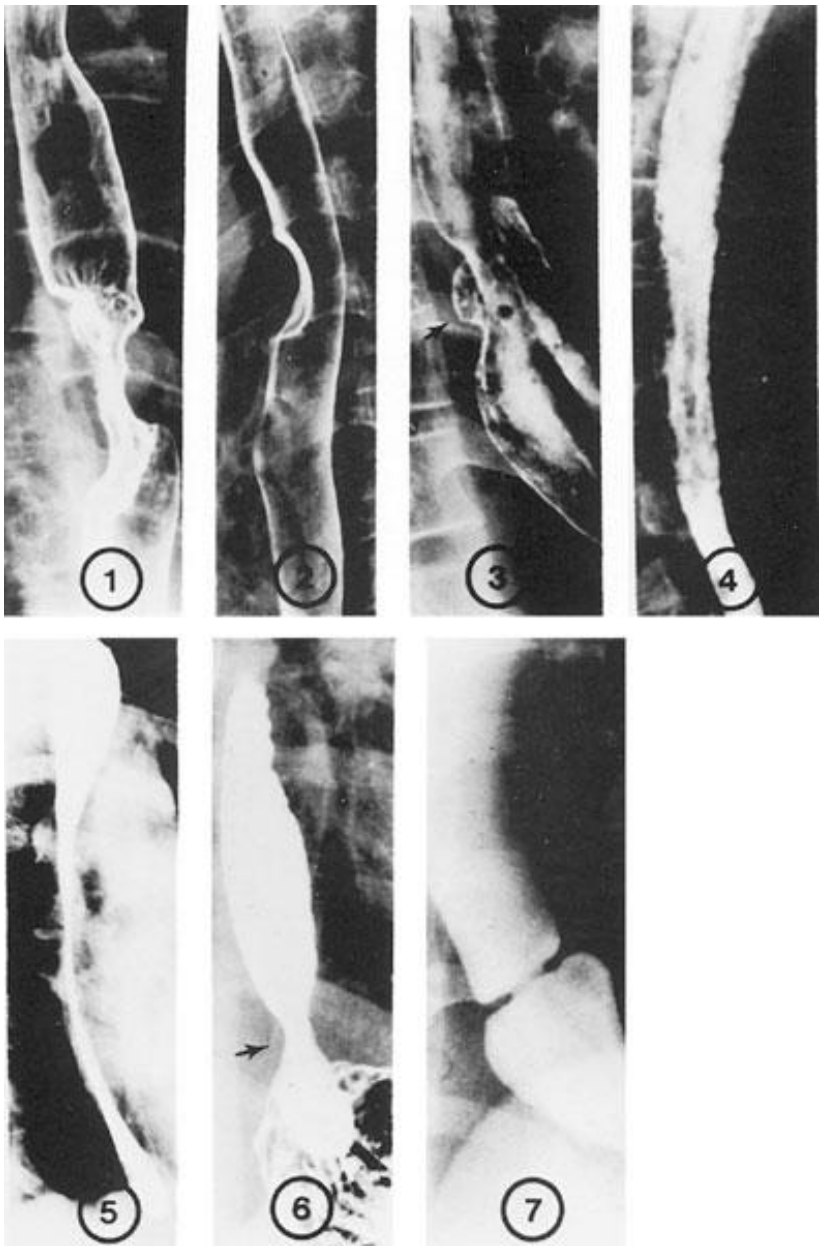
La deglución de bario con fluoroscopia y esofagografía es la prueba diagnóstica más utilizada para el diagnóstico de las enfermedades esofágicas y puede emplearse para valorar tanto las alteraciones motoras como las anatómicas. El reflujo espontáneo de bario desde el estómago hacia el esófago sugiere la presencia de reflujo gastroesofágico. El peristaltismo esofágico se estudia mejor con el sujeto en decúbito, puesto que en bipedestación el paso de la mayor parte de la papilla se produce en mayor medida por simple gravedad. La esofagografía de doble contraste, obtenida revistiendo la mucosa esofágica con bario y distendiendo la luz con aire mediante gránulos efervescentes, resulta especialmente útil en la demostración de úlceras y cánceres precoces de la mucosa. En ocasiones, para demostrar una lesión obstructiva, se utiliza un trozo de pan impregnado de bario o un comprimido de bario de 13 mm. Las figuras 273-1 y 273-2 muestran el aspecto radiológico de algunas enfermedades esofágicas. Dado que la fase bucofaríngea de la deglución no dura más de un segundo, es necesario emplear videofluoroscopia para detectar y analizar las alteraciones de la función bucal y faríngea. La faringe se examina para detectar estasis del bario en las valéculas y en los senos piriformes, y regurgitación de bario hacia la nariz y el árbol traqueobronquial.

FIGURA 273-1.



Aspecto radiológico de algunos trastornos motores de la faringe y el esófago. (1) Parálisis faríngea con aspiración traqueal (*flecha*). (2) Acalasia cricofaríngea. Obsérvese el prominente músculo cricofaríngeo, identificado por su uniformidad y situación en la pared posterior. (3) Espasmo esofágico difuso. Se aprecia la característica imagen en sacacorchos de la parte inferior del esófago. (4) Acalasia, que presenta dilatación del cuerpo esofágico con nivel hidroaéreo y esfínter esofágico inferior cerrado. (5) Anillo esofágico inferior muscular (contráctil). En 5A existe una contracción asimétrica que ha desaparecido en 5B, obtenida en la misma exploración. (6) Esclerodermia. El esófago está dilatado y muestra estenosis en 6A y reflujo de bario desde el estómago en 6B. (Cortesía del *Dr. Harvey Goldstein.*)

FIGURA 273-2.



Algunas lesiones anatómicas del esófago. (1) Carcinoma esofágico con la típica estenosis anular con bordes que sobresalen y destrucción de la mucosa. (2) Leiomioma del esófago, con defecto de repleción de contornos lisos y en ángulo recto respecto a la pared esofágica. (3) Úlcera esofágica sobre una zona revestida de epitelio cilíndrico (esófago de Barrett). (4) Esofagitis por *Candida* con defectos de repleción irregulares en forma de placas. (5) Estenosis alargada secundaria a ingestión de lejía. (6) Estenosis péptica, corta y tubular, asociada a hernia de hiato. (7) Anillo mucoso del esófago inferior (Schatzki). Esta constricción anular en forma de membrana y situada en la unión gastroesofágica se asocia a una pequeña hernia de hiato. (Cortesía del *Dr. Harvey Goldstein.*)

Esofagoscopia

La esofagoscopia es el método más directo para establecer la causa de una disfagia mecánica y para identificar las

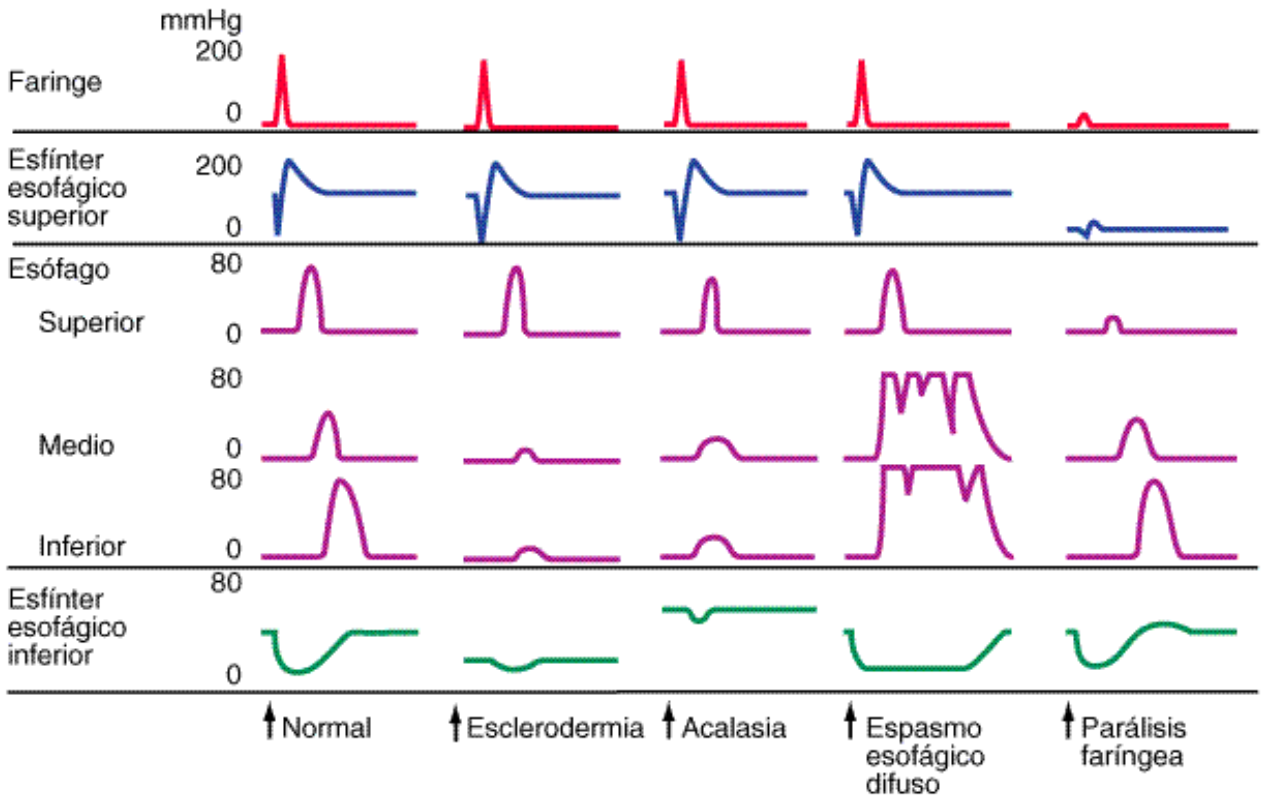
lesiones de la mucosa, que pueden no verse con el estudio baritado normal. Si existe estenosis importante de la luz, la exploración puede llevarse a cabo mediante un endoscopio de pequeño calibre, aunque a veces es imprescindible dilatar la zona antes de poder realizar el examen endoscópico completo. Las biopsias endoscópicas son de gran utilidad para diagnosticar carcinomas, esofagitis por reflujo u otras enfermedades de la mucosa. Las células obtenidas mediante un globo de citología o por cepillado de la mucosa se pueden estudiar para detectar la presencia de un carcinoma. La ecografía endoscópica permite evaluar las masas intramurales y realizar la estadificación del cáncer de esófago.

Motilidad esofágica

El estudio de la motilidad esofágica requiere el registro simultáneo de las presiones de distintas zonas de la luz esofágica mediante un tren de sensores de presión situados a intervalos de 5 cm. Los esfínteres esofágicos superior e inferior aparecen como zonas de alta presión que se relajan al tragar. La faringe y el cuerpo del esófago normalmente muestran ondas peristálticas con cada deglución.

Los estudios de la motilidad esofágica son muy útiles para el diagnóstico de los trastornos motores del esófago (acalasia, espasmo, esclerodermia) (fig. 273-3), pero tienen poco valor para el diagnóstico de la disfagia mecánica. En los pacientes con esofagitis por reflujo la manometría esofágica permite cuantificar la competencia del esfínter inferior y proporciona información sobre la actividad motora del cuerpo del esófago. La información así obtenida es cuantitativa y no puede obtenerse mediante papilla de bario o endoscopia. Las pruebas especiales destinadas a la valoración de la esofagitis por reflujo se describirán posteriormente.

FIGURA 273-3.



Patrones de motilidad en distintos trastornos de la faringe y el esófago. En los sujetos normales, los esfínteres esofágicos superior e inferior (UES y LES) aparecen como zonas de alta presión. Al tragar (indicado por ↑), la presión de los esfínteres desciende y se inicia una onda de contracción que avanza desde la faringe hasta el esófago. En la esclerodermia, la parte inferior del esófago (músculo liso) muestra menor amplitud de las contracciones, que pueden ser peristálticas o de comienzo simultáneo, e hipotensión del esfínter inferior. En la acalasia, la parte inferior del esófago presenta menor amplitud de las contracciones, que son de comienzo simultáneo. Al contrario que en la esclerodermia, en la acalasia el esfínter esofágico inferior está hipertenso y no se relaja como respuesta a la deglución. En el espasmo esofágico difuso, la parte inferior del esófago muestra contracciones repetitivas de comienzo simultáneo, gran amplitud y larga duración. En la parálisis faríngea, el segmento de músculo liso del esófago es normal, mientras que el correspondiente al músculo esquelético presenta contracciones de escasa amplitud. El esfínter esofágico superior es hipotenso y puede no relajarse normalmente al tragar por debilidad asociada de los músculos suprahioideos.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Alteraciones motoras

Músculo estriado

Parálisis bucofaríngea

La parálisis de la musculatura bucal provoca dificultades para iniciar la deglución y escurrimiento de saliva y alimentos hacia fuera de la boca. La parálisis faríngea, caracterizada por disfagia, regurgitación nasal y aspiración durante la deglución, se produce en distintas enfermedades neuromusculares (véase cuadro 33-1), algunas de las cuales afectan también los músculos laríngeos y causan ronquera. Cuando existe parálisis de los músculos suprahioideos, el esfínter superior no se abre al tragar, lo que ocasiona acalasia paralítica de éste y disfagia grave.

La videofluoroscopia con bario de diversas texturas puede poner de manifiesto dificultades en la fase oral de la deglución. Puede haber estasis de bario en valéculas y senos piriformes, aspiración nasal y traqueal, incapacidad para abrir el esfínter superior, movimiento anormal del hioides y la laringe con la deglución, o alguna combinación de ello (fig. 273-1, panel 1). Los estudios de motilidad muestran menor amplitud de las contracciones faríngeas y esofágicas superiores, así como menor presión basal del esfínter superior, sin relajación adicional al tragar (fig. 273-3). Los pacientes con miastenia grave (cap. 366) o polimiositis (cap. 369) responden al tratamiento. La disfagia de los pacientes con accidentes vasculares cerebrales mejora con el tiempo, aunque no del todo. El tratamiento consiste en maniobras para reducir la estasis faríngea y aumentar la protección de la vía respiratoria bajo la dirección de un terapeuta capacitado. Para el apoyo nutricional puede ser necesaria la alimentación mediante sonda nasogástrica, o una sonda de gastrostomía colocada con el endoscopio; no obstante, estas maniobras no protegen contra la aspiración de las secreciones salivales. A veces se efectúa una miotomía cricofaríngea, aunque su utilidad no está demostrada. Rara vez son necesarios procedimientos quirúrgicos amplios para evitar la aspiración. La muerte suele producirse por complicaciones pulmonares.

Barra cricofaríngea

La incapacidad del músculo cricofaríngeo de relajarse durante la deglución se observa como una barra prominente situada en la pared posterior de la faringe con la papilla de bario (fig. 273-1, panel 2). Esta barra aparece de forma intermitente hasta en 5% de los sujetos sin disfagia durante esta exploración; puede observarse en personas normales durante la maniobra de Valsalva. Cuando esa barra es persistente puede deberse a fibrosis del cricofaríngeo. Algunos de estos pacientes se

quejan de que la comida se les queda "pegada a la garganta". La miotomía cricofaríngea puede ser eficaz, pero está contraindicada en presencia de reflujo gastroesofágico porque puede causar aspiración faríngea y pulmonar.

Globo faríngeo

Así se describe la sensación de tener un nudo constante en la garganta, aunque sin dificultad para la deglución, y ocurre sobre todo en sujetos con trastornos emocionales, en especial mujeres. Los estudios con contraste y la manometría son normales. El tratamiento consiste fundamentalmente en tranquilizar al enfermo. Algunos pacientes con globo faríngeo tienen esofagitis por reflujo asociada, y suelen responder al tratamiento de ésta.

Músculo liso

Acalasia

Se trata de un trastorno motor del músculo liso esofágico en el cual el LES no se relaja adecuadamente al tragar, y el cuerpo del esófago sufre contracciones no peristálticas.

Fisiopatología

La anomalía subyacente es la pérdida de neuronas intramurales, en especial de las neuronas inhibidoras que contienen VIP y sintasa de óxido nítrico, aunque en la enfermedad avanzada también pueden estar implicadas las neuronas colinérgicas. La acalasia idiopática primaria es la causa de casi todos los casos estudiados en Estados Unidos. La acalasia secundaria puede deberse a carcinoma gástrico que infiltre el esófago, linfoma, enfermedad de Chagas, ciertas infecciones víricas, gastroenteritis eosinófila y trastornos neurodegenerativos.

Manifestaciones clínicas

La acalasia afecta a pacientes de todas las edades y de ambos sexos. Sus síntomas fundamentales son disfagia, dolor torácico y regurgitación. La primera aparece precozmente, tanto con sólidos como con líquidos, y empeora con la tensión emocional y las comidas rápidas. Diversas maniobras destinadas a aumentar la presión esofágica, incluida la de Valsalva, ayudan a pasar el bolo alimenticio hacia el estómago. La regurgitación y la aspiración pulmonar se deben a la retención de grandes volúmenes de saliva y alimentos ingeridos en el esófago. Los pacientes pueden quejarse de dificultad para eructar. La presencia de reflujo gastroesofágico reduce la probabilidad de acalasia, y en casos de pirosis de larga evolución, si aquél desaparece al tiempo que se instaura disfagia, es posible que se haya desarrollado acalasia en un paciente con esofagitis por reflujo. La evolución global del proceso suele ser crónica, con disfagia progresiva y pérdida de peso a lo largo de meses o años. La acalasia asociada a carcinoma se caracteriza por un intenso adelgazamiento y un rápido deterioro sin tratamiento.

Diagnóstico

La radiografía de tórax revela la ausencia de la cámara gástrica y, a veces, una masa mediastínica

tubular situada junto a la aorta. La presencia de un nivel hidroaéreo en el mediastino en posición erecta indica retención de comida en el esófago. La papilla de bario muestra dilatación esofágica y, en los casos avanzados, un esófago en S (sigmoide). En la radioscopia se observa la pérdida del peristaltismo normal en los dos tercios inferiores del esófago, mientras que el extremo distal presenta un estrechamiento persistente, que corresponde al esfínter inferior contraído (fig. 273-1, panel 4).

En la manometría, la presión basal del esfínter esofágico inferior es normal o alta, y la relajación inducida por la deglución no se produce o presenta menores grado, duración y regularidad. El cuerpo del esófago muestra una elevada presión de reposo. Como respuesta a la deglución, las ondas peristálticas primarias se ven reemplazadas por contracciones de comienzo simultáneo (fig. 273-3), que pueden ser de amplitud escasa (acalasia clásica) o grande y de duración prolongada (acalasia enérgica). La colecistocinina (*cholecystokinin*, CCK), que en condiciones normales produce un descenso de la presión del esfínter, paradójicamente contrae el LES (prueba de la CCK). Esta respuesta paradójica se produce porque, en la acalasia, el efecto inhibitorio de la CCK transmitido por vía nerviosa está ausente a causa de la pérdida de neuronas inhibidoras. La endoscopia sirve para descartar las causas secundarias de acalasia, especialmente el carcinoma gástrico.

Tratamiento

En general, el tratamiento médico, consistente en dieta blanda, sedantes y anticolinérgicos, suele resultar insatisfactorio. Los nitritos y los antagonistas del calcio proporcionan alivio a corto plazo, aunque su empleo está limitado por la aparición de efectos secundarios. La nitroglicerina, en dosis de 0.3 a 0.6 mg, se administra por vía sublingual antes de las comidas y a demanda en caso de dolor torácico. Se puede emplear dinitrato de isosorbida, en dosis de 2.5 a 5 mg por vía sublingual, o 10 a 20 mg por vía oral, antes de las comidas. Los nitritos se acompañan de cefalea e hipotensión postural. También es eficaz la nifedipina, un antagonista del calcio, en dosis de 10 o 20 mg por vía oral o sublingual antes de las comidas. Se ha descrito que en algunos pacientes resulta eficaz durante un corto período la inyección endoscópica de toxina botulínica en el LES; actúa bloqueando los nervios excitadores colinérgicos en el esfínter. No obstante, las inyecciones repetidas pueden producir fibrosis, lo que dificulta el tratamiento quirúrgico posterior. La dilatación con balón reduce la presión del LES desgarrando las fibras musculares. En manos experimentadas, esta técnica resulta eficaz en alrededor de 85% de los pacientes; sus posibles complicaciones son perforación y hemorragia. La miotomía extramucosa de Heller del esfínter inferior, que consiste en cortar la capa muscular circular, es igualmente eficaz. La miotomía laparoscópica del esfínter es la técnica de elección. Tras un tratamiento satisfactorio puede haber esofagitis por reflujo y estenosis péptica (más frecuente con la miotomía que con la dilatación con balón).

Espasmo esofágico difuso y alteraciones motoras afines

Estos trastornos presentan síntomas clínicos consistentes en dolor torácico y disfagia, y se distinguen por sus características manométricas. En su forma pura, todos muestran relajación

normal con la deglución. El espasmo esofágico difuso se caracteriza por contracciones no peristálticas, habitualmente de gran amplitud y larga duración. Un patrón de motilidad esofágica que muestra contracciones de elevada presión, aunque peristálticas, se ha denominado "esófago de cascanueces".

Fisiopatología

Las contracciones no peristálticas se deben a disfunción de los nervios inhibidores. Los estudios histopatológicos revelan degeneración nerviosa segmentaria localizada en las prolongaciones nerviosas, en lugar de la llamativa degeneración de los cuerpos neuronales que se observa en la acalasia. El espasmo esofágico difuso puede avanzar a acalasia. Las contracciones peristálticas de alta presión y el LES hipertenso o hipercontráctil pueden representar hiperactividad colinérgica o miogénica.

Manifestaciones clínicas

Es imposible diferenciar sobre bases clínicas entre el espasmo difuso y trastornos motores afines (contracción peristáltica hipertensiva, LES hipertensivo y LES hipercontráctil). Todos presentan dolor torácico, disfagia o ambos. El dolor torácico es especialmente intenso en los pacientes que tienen contracciones de gran amplitud y larga duración. Suele presentarse en reposo, o aparecer también al tragar o con el estrés emocional. Es de localización retroesternal, puede irradiarse a la espalda, los costados del tórax, ambos brazos o los ángulos de la mandíbula, y dura desde unos segundos hasta varios minutos. El dolor puede ser agudo e intenso, recordando al de la isquemia miocárdica. La disfagia para sólidos o líquidos se acompaña o no de dolor torácico y se correlaciona en especial con las contracciones de aparición simultánea.

El espasmo esofágico difuso y los trastornos esofágicos motores afines deben diferenciarse de otras causas de dolor torácico, en especial de la cardiopatía isquémica con angina atípica. Antes de considerar seriamente una etiología no cardíaca es necesario realizar una exploración cardiológica completa. La presencia de disfagia asociada al dolor debe indicar el origen esofágico de éste. Los trastornos de la motilidad esofágica son una causa poco frecuente de dolor torácico no cardiógeno, y se deben a esofagitis por reflujo o hipersensibilidad visceral.

Diagnóstico

En el espasmo esofágico difuso el estudio con bario revela cómo el peristaltismo secuencial normal por debajo del cayado aórtico está sustituido por contracciones simultáneas no coordinadas que confieren un aspecto de espiral, ondas múltiples, fondos de saco o seudodivertículos, el esófago en "sacacorchos" (fig. 273-1, panel 3). A veces, una contracción esofágica oblitera la luz y el bario se extiende en ambas direcciones. La deglución de bario es con frecuencia normal en el espasmo esofágico y casi siempre normal en los trastornos esofágicos afines.

El espasmo esofágico difuso (fig. 273-3) y los trastornos esofágicos afines (contracción peristáltica de alta presión, LES hipertenso y LES hipercontráctil) son diagnósticos manométricos. Puesto que las alteraciones pueden ser episódicas, la manometría es a veces normal en el momento del

estudio, lo que obliga a emplear varias técnicas para provocar un espasmo difuso generalizado. La deglución de sustancias frías produce dolor torácico, pero no espasmo en los estudios manométricos. Los bolos sólidos y los fármacos, especialmente el edrofonio, inducen tanto dolor torácico como anomalías motoras. Sin embargo, la correlación entre inducción del dolor y cambios motores es escasa. En conjunto, la utilidad de las pruebas farmacológicas de provocación es limitada.

Tratamiento

En general, los anticolinérgicos son de escasa utilidad; en algunos casos resultan útiles los agentes que relajan el músculo liso, como la nitroglicerina por vía sublingual (0.3 a 0.6 mg) o los de acción más larga, como dinitrato de isosorbida (de 10 a 30 mg por vía oral antes de las comidas) y nifedipina (10 a 20 mg por vía oral antes de las comidas). También pueden emplearse preparados sublinguales de estos fármacos. Para reducir el temor del paciente, conviene darle una explicación tranquilizadora y administrarle sedantes.

Esclerodermia con afección del esófago

Las lesiones esofágicas de la esclerosis diseminada consisten en atrofia del músculo liso, debilidad de la contracción de los dos tercios inferiores del cuerpo del esófago e incompetencia del LES. La pared del esófago es fina y atrófica, con o sin áreas de fibrosis en placas. Los pacientes suelen presentar disfagia para los sólidos. Los líquidos pueden causar disfagia en el paciente en decúbito. Estos pacientes habitualmente se quejan también de pirosis retroesternal, regurgitación y otros síntomas de reflujo gastroesofágico (*gastroesophageal reflux disease*, GERD). La deglución de papilla de bario revela dilatación y pérdida de las contracciones peristálticas de los tercios medio y distal; el esfínter esofágico inferior está muy abierto, y a veces se observa reflujo gastroesofágico abundante (fig. 273-1, panel 6). Puede haber lesiones mucosas por ulceración esofágica y, en ocasiones, zonas de estenosis. Los estudios de motilidad revelan un importante descenso de la amplitud de la contracción del músculo liso, con o sin peristaltismo. La presión de reposo del LES es menor de lo normal, aunque la relajación del esfínter es normal (fig. 273-3). En los pacientes con síndrome de Raynaud aislado y en otras enfermedades del colágeno vascular se observan alteraciones motoras esofágicas similares. Para el tratamiento es útil realizar ajustes en la dieta, dando prioridad a los alimentos blandos. La esofagitis por reflujo y sus complicaciones deben ser tratadas enérgicamente.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Reflujo gastroesofágico

El reflujo gastroesofágico (GERD) es uno de los trastornos digestivos más prevalentes. Los estudios poblacionales muestran que hasta 15% de los individuos presentan pirosis al menos una vez a la semana, y que alrededor de 7% la sufren diariamente. Los síntomas son producidos por el reflujo de ácido gástrico y otros contenidos del estómago hacia el esófago a causa de la incompetencia de las barreras de la unión gastroesofágica.

Fisiopatología

Los mecanismos antirreflujo normales son LES, diafragma crural y localización anatómica de la unión gastroesofágica por debajo del hiato diafragmático. El reflujo sólo ocurre cuando se pierde el gradiente de presión entre el LES y el estómago por descenso transitorio o sostenido de la presión del LES. La hipotensión sostenida del LES se debe a debilidad muscular, con frecuencia sin causa evidente. Las causas secundarias de incompetencia del LES son enfermedades del tipo de la esclerodermia, miopatía asociada a seudoobstrucción crónica intestinal, embarazo, tabaquismo, fármacos anticolinérgicos, relajantes de la fibra muscular lisa [beta-adrenérgicos, aminofilina, nitratos, antagonistas del calcio, inhibidores de la fosfodiesterasa que incrementan los valores de monofosfato de adenosina (*adenosine monophosphate*, AMP) cíclico o de monofosfato de guanosina (*guanosine monophosphate*, GMP) cíclico (incluido el sildenafilo)], destrucción quirúrgica del LES y esofagitis. El incremento de la relajación transitoria del LES (tLESR) provocada durante la distensión gástrica se asocia a reflujo gastroesofágico. Un reflejo similar se produce durante el eructo. Además de las situaciones de incompetencia de las barreras, existe más probabilidad de reflujo del contenido gástrico en las siguientes circunstancias: 1) al aumentar el volumen gástrico (después de las comidas, en la obstrucción pilórica o síndrome de estasis gástrica y en los estados de hipersecreción ácida), 2) cuando el contenido gástrico está situado cerca de la unión gastroesofágica (por decúbito, inclinación hacia delante o hernia hiatal) y 3) cuando aumenta la presión gástrica (por obesidad, embarazo, ascitis y cinturones u otras prendas muy ceñidos). La incompetencia del músculo crural diafragmático, que rodea el hiato esofágico del diafragma y actúa como un esfínter esofágico inferior externo, también predispone al reflujo gastroesofágico.

La exposición del esófago al ácido refluido se corresponde con el posible daño sobre la mucosa. La exposición depende de la cantidad de material que refluye por episodio, la frecuencia de los episodios de reflujo y la velocidad de limpieza del esófago por la gravedad y la contracción

peristáltica. Cuando las contracciones peristálticas están alteradas, la limpieza del esófago también se altera. El ácido refluido en el esófago es neutralizado por la saliva. De este modo, la alteración de la secreción salival también incrementa el tiempo de exposición del esófago al ácido. Si el material refluido llega hasta el esófago cervical y supera el esfínter superior, puede penetrar en faringe, laringe y tráquea.

La *esofagitis por reflujo* es una complicación del reflujo que ocurre cuando las defensas normales de la mucosa son incapaces de contrarrestar el efecto del daño producido por el ácido, la pepsina o la bilis que refluyen. La *esofagitis leve* se manifiesta como cambios microscópicos de infiltración mucosa por granulocitos o eosinófilos, hiperplasia de la capa basal y alargamiento de las crestas dérmicas. En la enfermedad por reflujo no erosivo la imagen endoscópica puede ser normal o incluir eritema leve. En la imagen endoscópica de la *esofagitis erosiva* se advierte daño manifiesto de la mucosa, enrojecimiento, friabilidad, hemorragia, úlceras lineales superficiales y exudados en dicha capa. El estudio histológico indica infiltrados de polimorfonucleares, así como tejidos de granulación. La *estenosis péptica* es consecuencia de la fibrosis y produce constricción de la luz esofágica. Estas estenosis se presentan en alrededor de 10% de los pacientes con esofagitis por reflujo no tratada. Las pequeñas, debidas a reflujo espontáneo, suelen hallarse en el tercio distal, cerca de la unión escamocilíndrica, y miden de 1 a 3 cm de longitud (fig. 273-2, panel 6). Las grandes y tubulares se producen por vómitos persistentes o intubación nasogástrica prolongada. La esofagitis erosiva puede causar sangrado y cicatrizar mediante metaplasia intestinal (*esófago de Barrett*), lo que constituye un factor de riesgo de adenocarcinoma.

Manifestaciones clínicas

Algunos de los síntomas característicos de GERD son regurgitación de material agrio en la boca y pirosis. El reflujo en faringe, laringe y árbol traqueobronquial puede originar tos crónica, broncoconstricción, faringitis, laringitis, bronquitis o neumonía. A veces se identifica ronquera matutina. La aspiración pulmonar repetitiva puede originar neumonitis por aspiración, fibrosis pulmonar o asma crónica. La pirosis se produce cuando el material refluido entra en contacto con la mucosa esofágica inflamada. Algunos pacientes presentan dolor de tipo anginoso o un dolor torácico atípico, mientras que otros no sufren ni ardor ni dolor. La disfagia persistente sugiere el desarrollo de una estenosis péptica. La mayoría de los pacientes con esta última tiene antecedentes de pirosis durante varios años antes de la aparición de la disfagia. Sin embargo, en una tercera parte de los pacientes la disfagia es el síntoma de presentación. Una disfagia rápidamente progresiva con pérdida de peso puede indicar el desarrollo de un adenocarcinoma sobre un esófago de Barrett. Las úlceras de éste o las erosiones mucosas pueden ocasionar hemorragias. Muchos pacientes con reflujo gastroesofágico se mantienen asintomáticos o se automedican, por lo que no solicitan asistencia médica sino hasta que aparece una complicación.

Diagnóstico

El diagnóstico se elabora fácilmente con base en los datos de la anamnesis. Los estudios

diagnósticos son convenientes en personas con síntomas persistentes o complicaciones, o en sujetos que no mejoran con la terapia. El enfoque diagnóstico para GERD se divide en tres categorías.

1. Demostración de la lesión de la mucosa.
2. Demostración y cuantificación del reflujo.
3. Definición del mecanismo fisiopatológico.

La lesión de la mucosa se comprueba por medio de un estudio radiológico con bario, esofagoscopia y biopsia mucosa. El primero suele ser normal en la esofagitis no complicada, pero puede revelar estenosis o formación de úlceras. La existencia de estenosis péptica alta, úlcera profunda o adenocarcinoma indican la existencia de esófago de Barrett. La esofagoscopia puede mostrar esofagitis erosiva, estenosis péptica distal o una zona revestida de epitelio cilíndrico, con o sin estenosis péptica, úlcera o adenocarcinoma de localización proximal. La esofagoscopia puede ser normal en muchos pacientes con esofagitis, y en estos casos son útiles la biopsia y la prueba de Bernstein. Las biopsias de la mucosa deben obtenerse al menos 5 cm por encima del LES, ya que en sujetos normales son muy frecuentes los cambios en la mucosa esofágica más distal por esofagitis crónica. La prueba de Bernstein consiste en la infusión de soluciones de HCl 0.1 *N* o salina normal en el esófago. En pacientes con esofagitis por reflujo, la administración de ácido produce ardor, pero no así la de suero. La administración de ácido en las personas normales no suele causar síntomas. Las manifestaciones supraesofágicas se diagnostican con una exploración otorrinolaringológica cuidadosa.

Un tratamiento de prueba con un inhibidor de la bomba de protones (*proton pump inhibitor*, PPI) (como el omeprazol, 40 mg cada 12 h) durante una semana apoya con claridad el diagnóstico de reflujo gastroesofágico.

La *demostración y la cuantificación del reflujo*, cuando son necesarias, se realizan mediante un registro ambulatorio continuo (24 h) del pH esofágico. Para valorar el reflujo faríngeo puede ser útil emplear un sistema que registre simultáneamente la faringe y el esófago. El registro del pH sólo es útil para estudiar el reflujo de ácido. Sólo es necesario demostrar la presencia de reflujo cuando su cometido en el cuadro sintomático del paciente no está claro, en especial durante el estudio de síntomas supraesofágicos y de dolor torácico sin indicios endoscópicos de esofagitis.

La *definición del mecanismo fisiopatológico* del reflujo gastroesofágico es a veces necesaria para tomar decisiones terapéuticas, como la de realizar una intervención quirúrgica antirreflujo. Los estudios de la motilidad esofágica pueden proporcionar información cuantitativa útil sobre la competencia del LES y la función motora esofágica.

Tratamiento

Los objetivos del tratamiento son obtener alivio sintomático, lograr la cura de la esofagitis erosiva y

evitar complicaciones. En los casos benignos las medidas en cuestión incluyen perder peso, dormir con la cabeza de la cama elevada 10 a 15 cm, y eliminar factores que incrementan la presión intraabdominal. Se deben evitar tabaco y alimentos grasosos, café, chocolate, alcohol, menta, jugo de naranja y algunos medicamentos (como anticolinérgicos, bloqueadores de los canales de calcio y relajantes de músculo de fibra lisa). Es importante también no ingerir grandes cantidades de líquidos con las comidas. En casos leves quizá basten cambios en el modo de vida y el uso de antisecretorios que se adquieren sin receta. Para el alivio sintomático son eficaces los agentes que bloquean los receptores H_2 (cimetidina, 300 mg; ranitidina, 150 mg dos veces al día; famotidina, 20 mg dos veces al día; nizatidina, 150 mg dos veces al día). Los PPI son más eficaces para el alivio de síntomas y son los fármacos de uso común.

Los PPI son comparativamente eficaces: omeprazol (20 mg/día), lansoprazol (30 mg/día), pantoprazol (40 mg/día), esomeprazol (40 mg/ día) o rabeprazol (20 mg/día) durante ocho semanas curan la esofagitis erosiva hasta en 90% de los pacientes. Los fármacos se ingieren 15 a 30 min antes del desayuno, y su uso se puede continuar indefinidamente. En casos refractarios se puede duplicar la dosis y administrarla dos veces al día antes de las comidas. Los efectos adversos son mínimos. La supresión intensiva de ácido origina hipergastrinemia pero no agrava el peligro de tumores carcinoides ni gastrinomas. El tratamiento disminuye la absorción de la vitamina B_{12}. Es importante tratar en forma semejante a los individuos con esófago de Barrett y esofagitis concomitante; sin embargo, la supresión de ácido no permite la resolución de la metaplasia de Barrett ni evita el cáncer. Las personas que también tienen estenosis péptica son tratadas con dilatadores para aliviar la disfagia, y en ellos se emprenderá tratamiento vigoroso contra el reflujo. Se practicará esofagoscopia en todo sujeto en quien se sospechen complicaciones como hemorragia, estenosis o cáncer.

Como alternativa en individuos que necesitan por largo tiempo PPI en altas dosis puede considerarse la cirugía antirreflujo, en la cual se coloca el fondo del estómago alrededor del esófago (fundoplicación) y así aumenta la presión del esfínter esofágico inferior. La fundoplicación por laparoscopia es el método más indicado. Los candidatos ideales para tal técnica son aquéllos en quienes los estudios de motilidad indican persistencia de la presión inadecuada del LES pero contracciones peristálticas normales en el cuerpo del esófago.

El tratamiento de los pacientes con esofagitis alcalina consiste en medidas generales antirreflujo y neutralización de las sales biliares con colestiramina, hidróxido de aluminio o sucralfato. Este último resulta particularmente útil en estos casos porque también actúa como protector de la mucosa.

ESÓFAGO DE BARRETT

La metaplasia del epitelio escamoso a epitelio cilíndrico (esófago de Barrett) es una complicación de la esofagitis por reflujo grave y constituye un factor de riesgo para el adenocarcinoma de esófago (cap. 77). El epitelio cilíndrico metaplásico se desarrolla durante el proceso de cicatrización de la esofagitis erosiva con reflujo sostenido de ácido, porque es más resistente a la lesión inducida por el ácido y la pepsina que el epitelio escamoso. El epitelio metaplásico constituye un mosaico de

diferentes tipos epiteliales, formado por células en copa y cilíndricas, que presentan propiedades tanto de las células secretoras como de las absortivas (metaplasia incompleta o de tipo III). De manera arbitraria se ha dividido el esófago de Barrett en grupos de segmento largo (más de 2 a 3 cm) o segmento corto (menos de 2 a 3 cm); la primera variante de la enfermedad se observa en 0.5% de la población y la segunda hasta en 15% de ella.

El epitelio de Barrett evoluciona y pasa por una etapa de displasia antes de culminar en adenocarcinoma. El índice de aparición de cáncer es de 0.5% por año. Las personas que padecen enfermedad de "segmento largo" tienen un riesgo de presentar cáncer esofágico 30 a 125 veces mayor que la población general. El esófago de Barrett también puede culminar en úlcera péptica crónica del esófago con estenosis alta (mesoesofágica) y larga.

Ante la evolución natural, hay que tratar intensivamente la esofagitis erosiva. Se ha calculado que la prevalencia de metaplasia intestinal es de 4 a 10% en individuos con pirosis intensa. El esófago de Barrett es más común en varones y particularmente los de raza blanca, y su prevalencia se incrementa con el envejecimiento. Se recomienda realizar esofagoscopia "única" en individuos con síntomas persistentes de GERD a los 50 años, para identificar a aquellos con esófago de Barrett. La metaplasia establecida no muestra regresión con el tratamiento; por este motivo, la supresión de ácido y la fundoplicación están indicadas solamente si también se detecta esofagitis activa.

La necesidad y frecuencia de las endoscopias de vigilancia en los pacientes con esófago de Barrett confirmado son motivo de controversia. El riesgo de padecer un adenocarcinoma de esófago guarda relación directa con la longitud de la mucosa esofágica implicada. Los casos con segmentos cortos de esófago de Barrett (2 a 3 cm distales) suponen hasta 25% de los pacientes no seleccionados sometidos a endoscopia con o sin síntomas de reflujo gastroesofágico, y su riesgo parece ser bajo. No es necesario vigilarlos de manera sistemática. Sin embargo, en las personas que presentan segmentos largos de esófago de Barrett se aconseja realizar endoscopia anual de vigilancia durante dos años y luego cada dos o tres años. Esta frecuencia aumenta si se detecta displasia, independientemente de la longitud de la metaplasia. En la actualidad se están desarrollando técnicas ópticas (espectroscopia con fluorescencia inducida por láser, tomografía con coherencia óptica) que permitan reconocer la presencia de displasia durante la endoscopia. Una vez que se ha detectado displasia de alto grado, el tratamiento de elección es la esofagectomía del segmento de esófago de Barrett. Como alternativas, se están evaluando el tratamiento con láser fotodinámico o la ablación termocoagulativa de la mucosa y la resección endoscópica de ésta.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Enfermedades inflamatorias

Esofagitis infecciosa

Esta forma de esofagitis puede ser de origen vírico, bacteriano, micótico o parasitario. En los enfermos con inmunodepresión grave pueden coexistir varios organismos.

Esofagitis vírica

El *virus del herpes simple* (*herpes simplex virus*, HSV) de tipo 1 puede producir ocasionalmente esofagitis en sujetos inmunocompetentes, pero tanto el tipo 1 como el 2 pueden afectar a los enfermos inmunodeprimidos (cap. 163). Estos pacientes refieren un comienzo brusco de dolor torácico, odinofagia y disfagia. En casos graves puede haber hemorragia; se han observado fístula traqueoesofágica e impacción de alimentos. A veces se observan manifestaciones generalizadas como náuseas, vómitos, fiebre, escalofríos y leucocitosis leve. Las vesículas herpéticas en nariz y labios aportan una pista que orienta el diagnóstico. No es adecuado el estudio con papilla de bario para detectar lesiones tempranas ni diferenciar en forma fiable entre la infección por HSV y otros tipos de infecciones. En la endoscopia se observan vesículas y úlceras superficiales pequeñas circunscritas en "sacabocado" (como cráter de volcán) con exudado fibrinoso o sin él. En etapas ulteriores surge esofagitis erosiva difusa con ensanchamiento y coalescencia de las úlceras. En las células de la mucosa de un fragmento de biopsia obtenido en el borde de la úlcera o de una extensión citológica se observa degeneración "con células globosas", cambios "de vidrio esmerilado" en núcleos con inclusiones intranucleares eosinófilas (tipo A de Cowdry) y formación de células gigantes en las tinciones ordinarias. La presencia de HSV en cultivos se torna positiva en término de días y es útil en el diagnóstico y para identificar virus resistentes al aciclovir. Este fármaco es eficaz (400 mg de aciclovir cinco veces al día durante 14 a 21 días). En personas con odinofagia intensa se utiliza aciclovir intravenoso a razón de 5 mg/kg de peso cada 8 h durante siete a 14 días. Los síntomas por lo común se resuelven en una semana, pero se necesita más tiempo para que curen las úlceras de mayor tamaño. Se utiliza Foscarnet (90 mg/kg por vía intravenosa dos veces al día durante dos a cuatros semanas) en caso de resistencia al aciclovir.

El *virus de la varicela-zoster* (*varicella-zoster virus*, VZV) (cap. 164) a veces produce esofagitis en los niños con varicela o los adultos con herpes zoster. Un VZV esofágico puede ser la causa de infección diseminada en ausencia de afección cutánea. En el paciente inmunodeprimido, la esofagitis por VZV suele causar vesículas y úlceras confluentes que por lo común se resuelven de

manera espontánea, pero en los casos graves puede provocar esofagitis necrosante. En el estudio histológico habitual de las biopsias de la mucosa o en los frotis citológicos es difícil distinguir este virus del HSV, pero la diferenciación puede lograrse por inmunohistoquímica o cultivo del tejido. El aciclovir reduce la duración de los síntomas en la esofagitis por virus de varicela zoster.

Las infecciones por *citomegalovirus* (CMV) (cap. 166) sólo ocurren en sujetos inmunodeprimidos. En general, el CMV se activa a partir de una infección latente, o puede adquirirse a través de la transfusión de hemoderivados. Las lesiones suelen verse inicialmente como úlceras serpiginosas en una mucosa por lo demás normal; luego confluyen para formar úlceras gigantes, especialmente en la parte distal del esófago.

El cuadro inicial incluye odinofagia, dolor retroesternal persistente y focal, hematemesis, náuseas y vómitos, y para el diagnóstico se necesita la práctica de endoscopia y obtención de muestras de la úlcera para biopsia. No es útil el material de la mucosa obtenido por "hisopo" o aplicador. En el estudio histológico ordinario se observan inclusiones intranucleares e intracitoplásmicas pequeñas en grandes fibroblastos y células endoteliales. En el diagnóstico temprano son útiles el estudio inmunohistológico con anticuerpos monoclonales contra CMV y la hibridación *in situ* de DNA de CMV en cultivo y centrifugación. El fármaco más indicado es el ganciclovir, a razón de 5 mg/kg cada 12 h por vía intravenosa. El valganciclovir (900 mg dos veces al día) es la presentación ingerible del ganciclovir. En casos refractarios se usa foscarnet (90 mg/kg cada 12 h por vía intravenosa). La terapia se continúa hasta que la lesión cura, lo cual puede requerir del transcurso de dos a cuatro semanas.

El *virus de la inmunodeficiencia humana* (VIH) (cap. 173) puede asociarse a un síndrome de evolución limitada caracterizado por ulceración esofágica aguda asociada a úlceras bucales y a una erupción maculopapulosa cutánea, que aparece coincidiendo con la seroconversión al VIH. Algunos pacientes con enfermedad avanzada presentan úlceras esofágicas profundas y persistentes, que requieren tratamiento con corticosteroides por vía oral o talidomida. Algunas úlceras responden a las inyecciones locales de esteroides.

Esofagitis bacteriana y micótica

La *esofagitis bacteriana* es rara, pero se han descrito casos de infección por *Lactobacillus* y estreptococos hemolíticos beta en pacientes inmunodeprimidos. En los pacientes con cáncer o granulocitopenia intensa, la esofagitis bacteriana puede pasar inadvertida, dado que a menudo se asocia a otros microorganismos, entre ellos virus y hongos. En los pacientes con SIDA, la infección por *Cryptosporidium* o *Pneumocystis carinii* puede producir una inflamación inespecífica, y *Mycobacterium tuberculosis* puede ocasionar ulceraciones profundas en el esófago distal. Muy raras veces otros tipos de hongos causan esofagitis.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.



McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Esofagitis por *Candida*

Muchas especies de *Candida* que son comensales normales de la garganta se hacen patógenas y causan esofagitis en los estados de inmunodeficiencia. En ocasiones, la infección ocurre en ausencia de cualquier factor predisponente. Los pacientes pueden estar asintomáticos o sufrir odinofagia y disfagia; puede o no haber candidosis bucal u otros signos de candidosis mucocutánea. En raras ocasiones, la esofagitis por *Candida* se acompaña de complicaciones como hemorragia, perforación o estenosis, o las debidas a una invasión general. El tránsito de bario puede ser normal u observarse múltiples defectos de relleno de distinto tamaño (fig. 273-2, panel 4); algunos defectos grandes y nodulares recuerdan racimos de uvas. En la endoscopia se aprecian múltiples placas pequeñas blanco-amarillentas, ligeramente elevadas, rodeadas de eritema en las formas más leves y, en las más graves, placas lineales y nodulares confluentes. El diagnóstico depende de la demostración de hifas o levaduras en los frotis o en el exudado teñido con ácido peryódico de Schiff o tinción argéntica de Gomori. El examen histológico suele ser negativo. Los cultivos no son útiles para el diagnóstico, pero en ellos se define la especie y la sensibilidad de la levadura a fármacos; la más común es *Candida albicans* (cap. 187). En casos sospechosos es apropiada la administración empírica de fluconazol durante siete días. El fármaco preferido es el fluconazol ingerible (200 mg el primer día seguido de 100 mg/día). Los sujetos refractarios a dicho tratamiento suelen mejorar con el itraconazol. Los individuos con una respuesta inadecuada o que no pueden deglutir medicamentos son tratados con anfotericina B (10 a 15 mg en la forma de goteo intravenoso durante 6 h diariamente hasta llegar a una dosis total de 300 a 500 mg) o fluconazol intravenoso. En la candidosis de la boca es eficaz la suspensión oral de nistatina (100 000 U/ml) en fracciones de 10 a 20 ml cada 6 h. En casos resistentes se utilizan trociscos de anfotericina durante siete a 10 días, seguidos de nistatina o fluconazol, todo el tiempo en que sea débil la resistencia del hospedador.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Otros tipos de esofagitis

La *esofagitis por radiación* es frecuente durante la radioterapia de los cánceres torácicos. Su frecuencia y su gravedad aumentan con la dosis de radiación recibida, y pueden aumentar también con el empleo de radiosensibilizantes como doxorrubicina, bleomicina, ciclofosfamida y cisplatino. La disfagia y la odinofagia pueden durar semanas o meses después de interrumpir el tratamiento. La mucosa esofágica se hace eritematosa, edematosa y friable; se forman erosiones superficiales que confluyen para originar úlceras superficiales más grandes. Puede haber fibrosis submucosa y cambios degenerativos de los vasos, músculos y neuronas mientéricas. El tratamiento consiste en alivio del dolor con lidocaína viscosa durante la fase aguda; la indometacina puede reducir la lesión secundaria a la radiación. Es posible que se desarrollen estenosis esofágicas.

La *esofagitis cáustica* se produce por ingestión de productos corrosivos, como ácidos y bases fuertes. En los casos graves, la corrosión puede llegar a la perforación esofágica, con hemorragia y muerte. No se ha demostrado la utilidad de los esteroides en la esofagitis cáustica aguda. La cicatrización suele ir acompañada de formación de estenosis, que habitualmente son largas y rígidas (fig. 273-2, panel 5) y requieren el uso de dilatadores con guía de alambre. La *esofagitis por comprimidos* se asocia a la ingestión de ciertos tipos de píldoras y se producen con mayor frecuencia en pacientes encamados. En más de la mitad de los casos la causa son antibióticos como doxiciclina, tetraciclina, oxitetraciclina, minociclina, penicilina y clindamicina. Los antiinflamatorios no esteroideos, como el ácido acetilsalicílico, la indometacina e ibuprofén también pueden producir lesiones. Otras píldoras prescritas con frecuencia que pueden provocar lesiones esofágicas son las de cloruro potásico, sulfato o succinato ferroso, quinidina, alprenolol, teofilina, ácido ascórbico y bromuro de pinaverium. Las causas más comunes son los bisfosfonatos, en particular alendronato y pamidronato. La esofagitis por comprimidos se evita al no consumir los fármacos implicados, o haciendo que el paciente los ingiera en posición erecta y que los arrastre al interior del esófago con volúmenes abundantes de líquidos.

La *escleroterapia* de las varices esofágicas sangrantes suele producir dolor torácico retroesternal transitorio y disfagia; a veces causa úlceras, estenosis, hematoma o perforación. Las bandas empleadas para suturar las varices ocasionan las mismas complicaciones, aunque con menos frecuencia. La *esofagitis* de las enfermedades mucocutáneas o generales suele asociarse a formación de ampollas o vesículas, descamación epitelial y estenosis esofágicas que pueden ser finas y membranosas o densas y fibrosas. El pénfigo vulgar y el penfigoide ampolloso causan,

respectivamente, ampollas intraepiteliales y subepiteliales que pueden diferenciarse mediante técnicas inmunohistoquímicas; ambos se caracterizan por desprendimiento del epitelio o formación de moldes esofágicos. El tratamiento con corticosteroides suele ser eficaz. El penfigoide cicatrizal, el síndrome de Stevens-Johnson y la epidermólisis ampollosa tóxica pueden dar lugar a lesiones esofágicas ampollosas y estenosis que exigen dilatación suave. La enfermedad de injerto contra hospedador ocurre en pacientes que reciben trasplantes de médula ósea alógena y se manifiesta por descamación generalizada y estenosis. La enfermedad de Behçet y la gastroenteritis eosinófila pueden afectar el esófago y a veces responden al tratamiento con glucocorticoides. El liquen plano erosivo puede afectar también el esófago. La enfermedad de Crohn a veces produce estenosis inflamatorias, fisuras, pólipos filiformes y fístulas en el esófago.

Actualización--> La *esofagitis eosinofílica*, o infiltración aislada del esófago por eosinófilos, se describió por primera vez en 1978 y su incidencia parece estar aumentando. Es una causa frecuente de disfagia en los niños, sobre todo en aquellos con alergias alimentarias. En los adultos, afecta sobre todo a los varones (proporción V:M de 3:1) de 20-40 años de edad. Los síntomas de presentación suelen consistir en disfagia (93%), incrustación de alimentos (62%) y pirosis (24%). Otras manifestaciones más raras son odinofagia, dolor torácico no cardíaco y vómitos. Alrededor de la mitad de los pacientes tiene antecedentes alérgicos (alergia alimentaria, dermatitis atópica, rinitis alérgica) y en el 31% se encuentra eosinofilia en sangre periférica. Las concentraciones séricas de IgE se hallan elevadas en aproximadamente un 55% de los pacientes. Existen indicios de predisposición familiar. Las manifestaciones de la enfermedad pueden ser de carácter intermitente.

En algunos pacientes se han hecho estudios de manometría esofágica que, por lo general, han resultado normales. En alrededor del 40% podría haber contracciones no coordinadas. La determinación del pH de 24 horas suele ser normal (90%) y se encuentra enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) en aproximadamente un 10% de ellos.

En casi todos los casos, la endoscopia revela alteraciones y los estudios sólo son negativos en el 9% de estos pacientes. Los hallazgos más frecuentes consisten en fragilidad de la mucosa (59%), anillos u ondulaciones del epitelio (49%), estenosis (40%), exudados o pápulas puntiformes (16%) y disminución del calibre de la luz (5%). Aunque se ha defendido cierta relación con los anillos de Schatzki, el hallazgo no es constante. La clave del diagnóstico es la biopsia de la mucosa del tercio distal del esófago, en la que se identifica un infiltrado inflamatorio con más de 15 eosinófilos por campo de gran aumento.

Se cree que la patogenia de la enfermedad reside en una alergia alimentaria. El hecho de que cambiar la dieta al empleo de aminoácidos elementales permita controlar los síntomas apoya esta hipótesis. Sin embargo, no se ha establecido su relación con ningún alergeno de los alimentos. Diversos estudios recientes sobre los patrones de expresión génica en los tejidos obtenidos mediante endoscopia revelan notables similitudes entre los pacientes. La eotaxina 3, una quimiocina específica de los eosinófilos (también llamada CCL26) fue el gen más inducido y su grado de expresión guardó buena correspondencia con la magnitud del infiltrado eosinofílico.

Además, un polimorfismo genético en la región 3' no traducida del gen se asoció a un incremento del riesgo de casi cinco veces.

El tratamiento suele ser sintomático. El más utilizado ha sido la dilatación, pero existe un alto riesgo de desgarro de esta mucosa friable y varios autores defienden el tratamiento médico con glucocorticoides sistémicos o tópicos, que son eficaces en la inmensa mayoría de los pacientes. Un ciclo de estos fármacos puede reducir la inflamación lo suficiente como para reducir el riesgo de una dilatación posterior, si los síntomas no han cedido por completo. Cuando puede identificarse un alergeno específico, la exclusión del mismo de la dieta contribuye a la resolución de la inflamación; sin embargo, muchas veces no es posible identificar al agente causal. Datos anecdóticos sugieren que las pulverizaciones de budesonida (un glucocorticoide indicado en la alergia nasal) o de montelukast (un antagonista del receptor de leucotrienos) podrían ser beneficiosas. <--Actualización

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Otras enfermedades esofágicas

Divertículos

Los divertículos son fondos de saco que penetran en la pared del esófago. El *divertículo de Zenker* se debe a la debilidad natural de la pared hipofaríngea posterior (triángulo de Killian) y puede ocasionar halitosis y regurgitación de saliva y partículas de alimento consumidos varios días antes. Cuando estos divertículos se llenan de comida y se dilatan, pueden comprimir el esófago y producir disfagia u obstrucción completa. La intubación nasogástrica y la endoscopia deben realizarse con sumo cuidado en estos pacientes, dado que ambas pueden perforar el divertículo. Los *divertículos del tercio medio* pueden deberse a tracción de adherencias antiguas o a propulsión secundaria a alteraciones motoras del órgano. Los *divertículos epifrénicos* a veces se asocian a acalasia. Los divertículos pequeños o medianos, los del tercio medio y los epifrénicos suelen ser asintomáticos. La *diverticulosis intramural difusa* del esófago se debe a la dilatación de las glándulas esofágicas profundas y puede desembocar en candidosis crónica o estenosis alta. Estos pacientes sufren a menudo disfagia. Los divertículos de Zenker sintomáticos se tratan con miotomía cricofaríngea, con o sin diverticulectomía. Los que son muy grandes y molestos se extirpan quirúrgicamente. En los debidos a anomalías motoras se realiza miotomía distal. Las estenosis secundarias a la diverticulosis intramural difusa se tratan con dilatadores de goma.

Membranas y anillos

Las constricciones membranosas del esófago suelen ser congénitas o de origen inflamatorio. Se encuentran membranas hipofaríngeas asintomáticas en <10% de los sujetos normales. Cuando son concéntricas, producen disfagia intermitente a los sólidos. Las membranas hipofaríngeas sintomáticas con anemia ferropénica en mujeres de mediana edad constituyen el *síndrome de Plummer-Vinson*, de importancia clínica incierta. Las membranas del tercio medio son raras. El *anillo mucoso esofágico inferior* (anillo de Schatzki) es una constricción fina, de aspecto membranoso, situada en la unión escamocilíndrica de la mucosa, en el borde del esfínter esofágico inferior o cerca de él (fig. 273-2, panel 7). Siempre produce disfagia cuando el diámetro de la luz es inferior a 1.3 cm. Se trata de una disfagia para sólidos, que es el único síntoma y que suele ser ocasional. En alrededor de 10% de los sujetos sanos existen anillos asintomáticos, pero los del esófago inferior son una de las causas más frecuentes de disfagia. Tanto las membranas sintomáticas como el anillo mucoso inferior se tratan fácilmente con dilatación. El *anillo muscular*

esofágico inferior (anillo contráctil) está situado proximal a la localización de los anillos mucosos y podría ser una anomalía de la parte más alta del esfínter esofágico inferior. Estos anillos se caracterizan por cambiar de tamaño y forma de un momento a otro. También pueden producir disfagia y deben diferenciarse de las estenosis pépticas, la acalasia y el anillo mucoso inferior. Los anillos musculares no responden bien a la dilatación.

Hernia de hiato

La *hernia de hiato* es el paso de una parte del estómago hacia la cavidad torácica a través del hiato esofágico del diafragma. La *hernia por deslizamiento* es aquélla en la que la unión gastroesofágica y el fondo gástrico se deslizan hacia arriba; se debe a debilidad de los ligamentos situados entre la unión gastroesofágica y el diafragma, a contracción longitudinal del esófago o a aumento de la presión intraabdominal. Las pequeñas hernias de este tipo son fáciles de ver en la exploración con bario, si se hace aumentar la presión del abdomen. Su incidencia se eleva con la edad; en el sexto decenio de la vida su prevalencia oscila en torno al 60%. Es poco probable que estas hernias, por sí mismas, produzcan síntomas clínicos, pero pueden contribuir al desarrollo de esofagitis por reflujo. La *hernia paraesofágica* es aquélla en la que la unión gastroesofágica permanece en su posición normal mientras que una parte del estómago se hernia por detrás de ella a través del hiato esofágico. Una hernia paraesofágica o una mixta paraesofágica y por deslizamiento puede incarcerarse y estrangularse, originando un cuadro de dolor torácico agudo, disfagia y masa mediastínica que exige tratamiento quirúrgico rápido. Una bolsa gástrica herniada puede causar disfagia y ser la localización de gastritis y ulceración, con pérdida crónica de sangre. Las hernias paraesofágicas grandes deben ser operadas.

Traumatismos mecánicos

La *rotura esofágica* puede deberse a: 1) lesión yatrógena por instrumentación o traumatismo externo; 2) vómitos o náuseas violentos con aumento de la presión intraesofágica (también denominada *rotura espontánea* o *síndrome de Boerhaave*), o 3) enfermedades del esófago, como esofagitis cáustica, úlcera esofágica o cáncer. El lugar de la perforación es variable y depende de la causa. La perforación instrumental suele producirse en la faringe o en el tercio inferior, a menudo inmediatamente por encima del diafragma y en la pared posterolateral. Produce un intenso dolor retroesternal que empeora al tragar o respirar. El aire penetra en el mediastino y se extiende a las estructuras vecinas, causando enfisema subcutáneo palpable en el cuello, crepitación mediastínica a la auscultación y neumotórax. Con el tiempo ocurrirá infección secundaria y, a menudo, un absceso mediastínico. La perforación esofágica asociada a los vómitos suele introducir restos de contenido gástrico en el mediastino y causar graves lesiones mediastínicas. Por el contrario, la perforación instrumental puede ser clínicamente leve y evolucionar sin complicaciones graves. La rotura espontánea del esófago tiende a remedar infarto de miocardio, pancreatitis o perforación de víscera hueca abdominal; el dolor torácico suele ser leve, especialmente en los ancianos, y el enfisema mediastínico con frecuencia es tardío. La radiografía de tórax revela alteraciones en la inmensa mayoría de los pacientes, aunque la tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT) del

tórax es más sensible para la detección de aire mediastínico. El líquido de los derrames pleurales puede tener un gran contenido de amilasa (salival). El diagnóstico se confirma con la deglución de material de contraste radio-opaco. Inicialmente se administra Gastrograffin y, si no se observa goteo, se puede administrar una pequeña cantidad de bario diluido para confirmar el diagnóstico. El tratamiento consiste en aspiración esofágica y gástrica, así como administración de antibióticos de amplio espectro por vía parenteral. El drenaje quirúrgico y la reparación de la laceración deben ser lo más precoces posible. En los pacientes con un carcinoma terminal esta reparación puede no ser factible, y en aquéllos en que la perforación instrumental ha sido mínima puede intentarse un tratamiento conservador. Las lesiones cáusticas extensas suelen exigir derivación esofágica y posterior extirpación de la zona dañada.

Desgarro mucoso (síndrome de Mallory-Weiss)

Éste se debe en general a vómitos, eructos y tos enérgica; suele afectar la mucosa gástrica vecina a la unión escamocilíndrica. Los pacientes presentan hemorragia digestiva alta que puede ser intensa. En la mayoría de los pacientes la hemorragia termina espontáneamente; la hemorragia continua puede responder al tratamiento con vasopresina o a la embolización angiográfica. Rara vez es necesaria la cirugía.

Hematoma intramural

Las lesiones inducidas por vómito, en especial en pacientes con trastornos hemorrágicos, pueden causar hemorragias situadas entre la mucosa y la capa muscular del esófago. El cuadro se manifiesta por una disfagia de comienzo brusco. El diagnóstico se hace mediante estudio con bario y tomografía computadorizada. Suele resolverse espontáneamente.

Cuerpos extraños

Los cuerpos extraños pueden alojarse en el esófago cervical, inmediatamente por debajo del esfínter esofágico, en torno al cayado aórtico o por encima del esfínter esofágico inferior. Es posible la impacción de un bolo alimenticio, sobre todo de un trozo de carne o de pan, cuando la luz esofágica está estrechada por estenosis, carcinoma o anillo esofágico bajo. La impacción aguda produce incapacidad total para deglutir e intenso dolor torácico. Tanto los cuerpos extraños como los bolos impactados se desalojan mediante endoscopia. Está contraindicado el uso de ablandadores de carne, por el riesgo de producir perforación esofágica y neumonía por aspiración.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Baehr PH, McDonald GB: Esophageal infections: Risk factors, presentation, diagnosis, and treatment. Gastroenterology 106:509, 1994 [PMID: 7980741]

Bassotti G et al: Esophageal dysfunction in scleroderma. Relationship with disease subsets. Arthritis Rheum 40:2252, 1997 [PMID: 9416865]

Actualización--> Blanchard C et al: Eotaxin-3 and a uniquely conserved gene-expression profile in eosinophilic esophagitis. J Clin Invest 116:536, 2006 <--Actualización [PMID: 16453027]

Chiba N et al: Speed of healing and symptom relief in grade II to IV gastroesophageal reflux disease: A meta-analysis. Gastroenterology 112:1798, 1997 [PMID: 9178669]

Cook IJ, Kahrilas PJ: AGA technical review on management of oropharyngeal dysphagia. Gastroenterology 116:455, 1999 [PMID: 9922328]

Demeester SR et al: Barrett's esophagus. Curr Probl Surg 38:558, 2001 [PMID: 11468640]

Goldblum JR et al: Histopathologic features in esophagomyotomy specimens from patients with achalasia. Gastroenterology 11:648, 1996

Goyal RK et al: Functional anatomy and physiology of swallowing and esophageal motility, in *The Esophagus*, 4th ed, DO Castell, JE Richter (eds). Philadelphia, Lippincott, Williams and Wilkins, 2003, pp 1–31

Goyal RK, Hamilton FA: Columna lined (Barrett's) esophagus: Highlights of the NIDDK/VHA conference. Clinician 17:1, 1999

Heuderbert GR et al: Choice of long-term strategy for the management of patients with severe esophagitis: A cost-utility analysis. Gastroenterology 112:1078, 1997

Hirano I: Pathophysiology of achalasia. Curr Gastroenterol Rep 1:198, 1999 [PMID: 10980949]

Hunter JG et al: Laparoscopic Heller myotomy and fundoplication for achalasia. Ann Thorac Surg 225:655, 1997 [PMID: 9230806]

Jasperson D et al: A comparison of omeprazole, lansoprazole, and pantoprazole in the maintenance of treatment of severe reflux oesophagitis. Aliment Pharmacol Ther 12:49, 1998

Kahrilas PJ: Esophageal motility disorders: Current concepts of pathogenesis and treatment. Can J Gastroenterol 14:221, 2000 [PMID: 10758419]

Marks RD, Shuykla M: Diagnosis and management of peptic esophageal strictures. Gastroenterologist 4:223, 1996 [PMID: 8957096]

McDougall NI et al: Natural history of reflux oesophagitis: A 10-year follow up of its effect on patient symptomatology and quality of life. Gut 38:481, 1996 [PMID: 8707073]

Mittal RK et al: Transient lower esophageal sphincter relaxation. Gastroenterology 109:601, 1995 [PMID: 7615211]

Orlando RC: Pathogenesis of gastroesophageal reflux disease. Gastroenterol Clin North Am 31:S35, 2002

Paterson WG: Extraesophageal manifestations of reflux disease: Myths and reality. Chest Surg Clin N Am 11:523, 2001 [PMID: 11787964]

Ramakrishnan A, Katz PO: Pharmacologic management of gastroesophageal reflux disease. Curr Gastroenterol Rep 4:218, 2002 [PMID: 12010622]

Sampliner RE: The Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology: Practice guidelines on the diagnosis, surveillance, and therapy of Barrett's esophagus. Am J Gastroenterol 93:1028, 1998 [PMID: 9672324]

Actualización--> Sgouros SN: Eosinophilic esophagitis in adults: A systematic review. Eur J Gastroenterol Hepatol 18:211, 2006 <--Actualización [PMID: 16394804]

Shaker R (guest ed): First multidisciplinary international symposium on supraesophageal complications of reflux disease. Am J Med 103:1S, 1997

Spechler SJ: AGA technical review on treatment of patients with dysphagia caused by benign disorders of the distal esophagus. Gastroenterology 117:233, 1999 [PMID: 10381933]

Spechler SJ: Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma: Pathogenesis, diagnosis and therapy. Med Clin North Am 86:1423, 2002 [PMID: 12510459]

Vaezi MF et al: Botulinum toxin versus pneumatic dilation in the treatment of achalasia: A randomised trial. Gut 44:231, 1999 [PMID: 9895383]

Vigneri S et al: A comparison of five maintenance therapies for reflux esophagitis. N Engl J Med 333:1106, 1995 [PMID: 7565948]

Waring JP: Surgical and endoscopic treatment of gastroesophageal reflux disease. Gastroenterol Clin North Am 31:S89, 2002

Webb WA: Management of foreign bodies of the upper gastrointestinal tract: Update. Gastrointest Endosc 41:39, 1995 [PMID: 7698623]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Úlcera péptica: introducción

El dolor epigástrico quemante, exacerbado por el ayuno y que mejora con la alimentación, es un complejo sintomático que caracteriza a la úlcera péptica (*peptic ulcer disease*, PUD). Una *úlcera* se define como la pérdida de la integridad de la mucosa del estómago o del duodeno que produce un defecto local o excavación a causa de inflamación activa. Las úlceras se producen en el estómago o el duodeno, y con frecuencia son de naturaleza crónica. Los trastornos pépticos son muy frecuentes en Estados Unidos, y afectan a unos cuatro millones de individuos (casos nuevos y recaídas) al año. La prevalencia de la úlcera péptica a lo largo de la vida en Estados Unidos es de aproximadamente 12% en varones y 10% en mujeres. Además, se calcula que se producen unas 15 000 muertes al año como consecuencia de una úlcera péptica complicada. El impacto económico de estos procesos es considerable, con un coste estimado para el sistema sanitario de casi 10 000 millones de dólares al año.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

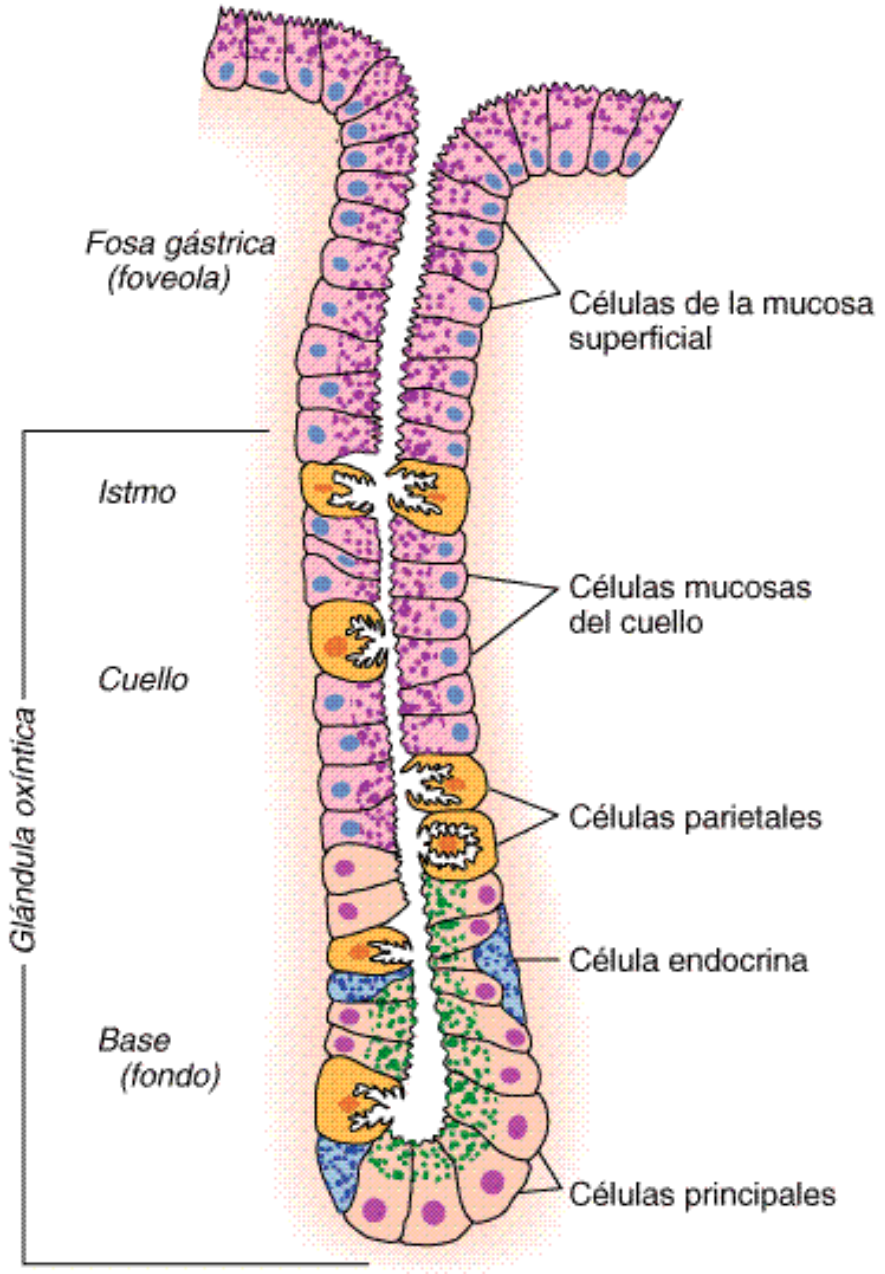
Fisiología gástrica

A pesar del constante ataque que sufre la mucosa gástrica por múltiples agentes nocivos (ácido, pepsina, ácidos biliares, enzimas pancreáticas, fármacos y bacterias), su integridad es mantenida por un intrincado sistema que proporciona defensa y reparación a la mucosa.

Anatomía del estómago

El epitelio que tapiza el estómago está formado por pliegues que contienen fositas gástricas microscópicas, cada una ramificada a su vez en cuatro o cinco glándulas gástricas formadas por células epiteliales muy especializadas. La composición de las glándulas gástricas varía con su localización anatómica. Las que se encuentran en el cardias comprenden menos de 5% del área glandular gástrica total y contienen células mucosas y endocrinas. La mayor parte de las glándulas gástricas (75%) se encuentran dentro de la mucosa oxíntica y contienen células del cuello mucoso, parietales, principales, endocrinas y enterocromafines (fig. 274-1). Las glándulas pilóricas contienen células mucosas y endocrinas (incluidas las células de gastrina) y se encuentran en el antro.

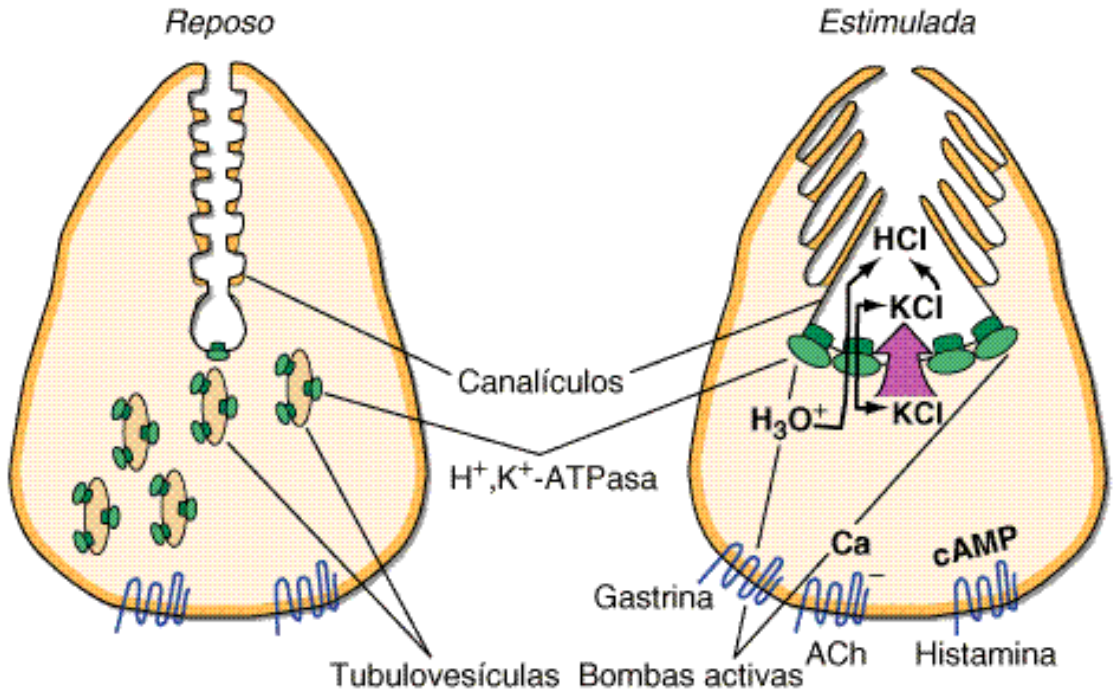
FIGURA 274-1.



Representación esquemática de la glándula oxíntica gástrica. (Adaptado de *S Ito, RJ Winchester: Cell Biol 16:541, 1963.*)

La célula parietal, también conocida como célula oxíntica, se encuentra habitualmente en el cuello o istmo de la glándula oxíntica. La célula parietal en reposo, o no estimulada, presenta prominentes tubulovesículas citoplásmicas y canalículos intracelulares que contienen cortas microvellosidades situadas a lo largo de su superficie apical (fig. 274-2). La H^+,K^+-trifosfatasa de adenosina (ATPasa) se expresa en la membrana tubulovesicular; cuando se estimula la célula, esta membrana, junto con las membranas apicales, se transforma en una densa red de canalículos intracelulares apicales que contienen largas microvellosidades. La secreción ácida, un proceso que requiere un gran consumo de energía, se produce en la superficie de los canalículos apicales. Numerosas mitocondrias (de 30 a 40% del volumen total de la célula) generan la energía necesaria para la secreción.

FIGURA 274-2.



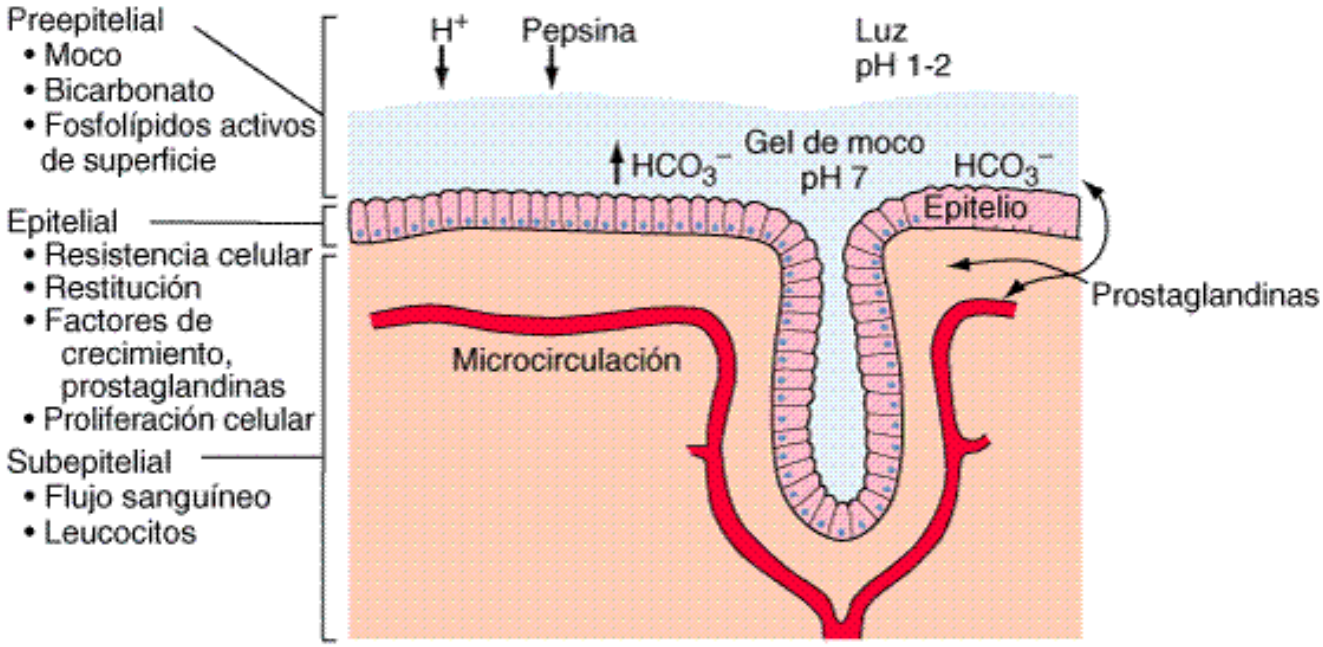
Célula parietal gástrica sometida a transformación después de ser estimulada por un secretagogo. Ach, acetilcolina (*acetylcholine*). (Adaptado de *SJ Hersey, G Sachs: Physiol Rev 75: 155, 1995.*)

Defensa de la mucosa gastroduodenal

El epitelio gástrico está sometido al constante ataque de una serie de factores nocivos endógenos como HCl, pepsinógeno y pepsina y las sales biliares. Además, un flujo constante de sustancias exógenas, como medicamentos, alcohol y bacterias, se encuentran con la mucosa gástrica. Un intrincado sistema biológico de defensa protege la mucosa de lesiones y permite reparar las que se produzcan.

El sistema de defensa de la mucosa se puede visualizar como una barrera de tres niveles, compuesta por elementos preepiteliales, epiteliales y subepiteliales (fig. 274-3). La primera línea de defensa es una capa de moco y bicarbonato, que actúa como barrera fisicoquímica contra múltiples moléculas, incluidos los iones hidrógeno. El moco es secretado de forma regular por las células epiteliales de la superficie gastroduodenal. Está formado principalmente por agua (95%) y una mezcla de lípidos y glucoproteínas. La mucina es un constituyente glucoproteínico que, en combinación con los fosfolípidos (también secretados por las células mucosas gástricas), forma una superficie hidrófoba con ácidos grasos que se extiende hacia la luz desde la membrana de la célula. El gel mucoso funciona como una capa de agua tranquila que impide la difusión de iones y moléculas como la pepsina. El bicarbonato, secretado por las células epiteliales de superficie de la mucosa gastroduodenal en el gel mucoso, forma un gradiente de pH que oscila entre 1 y 2 a nivel de la superficie de la luz gástrica, y alcanza 6 a 7 a lo largo de la superficie celular epitelial. La secreción de bicarbonato es estimulada por calcio, prostaglandinas, acción colinérgica y acidificación de la luz.

FIGURA 274-3.



Componentes implicados en la defensa y reparación de la mucosa gastroduodenal.

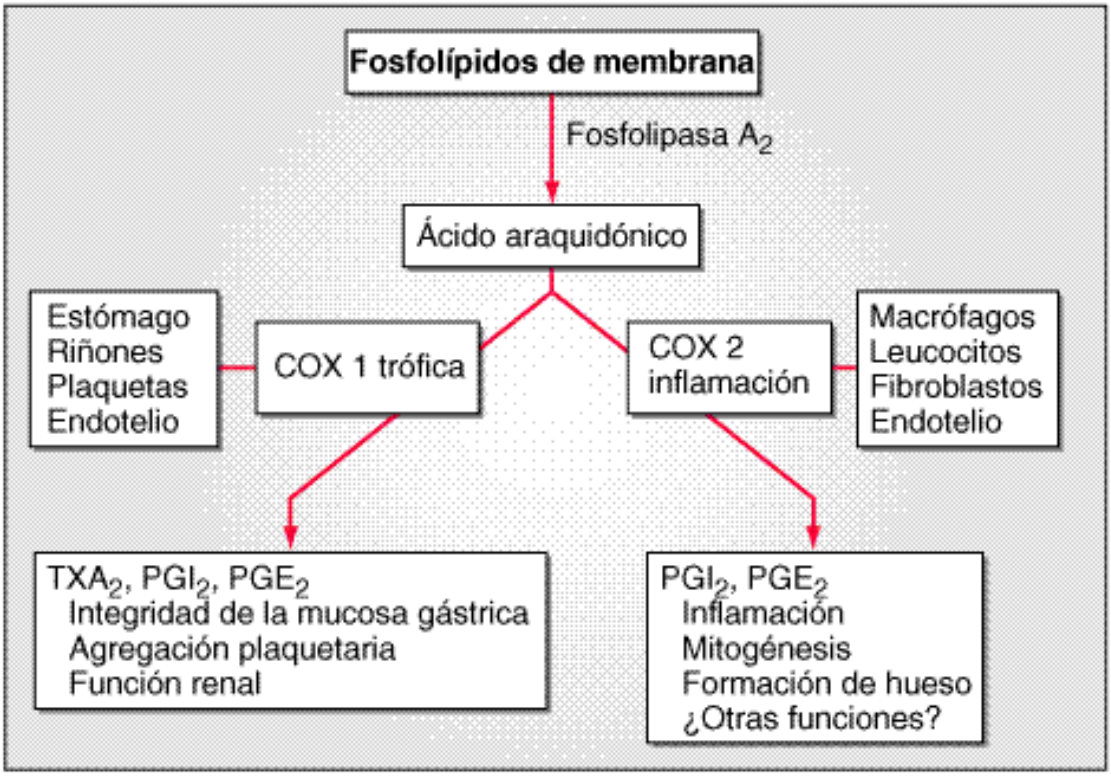
Las células de la superficie epitelial proporcionan la siguiente línea de defensa mediante diversos factores, como la producción de moco, los transportadores iónicos que mantienen el pH intracelular y la producción de bicarbonato, y las uniones estrechas intracelulares. Si la barrera preepitelial es superada, las células epiteliales gástricas que bordean el lugar de la lesión pueden migrar para restituir una región dañada (*restitución*). Este proceso tiene lugar independientemente de la división celular y requiere un flujo sanguíneo ininterrumpido y un pH alcalino en el medio circundante. Diversos factores de crecimiento, como el factor de crecimiento epidérmico (*epidermal growth factor*, EGF), el factor transformador del crecimiento (*transforming growth factor*, TGF) alfa y el factor básico de crecimiento de los fibroblastos (*fibroblast growth factor*, FGF) regulan el proceso de restitución. Los defectos de mayor tamaño, que no se pueden reparar eficazmente mediante la restitución, exigen proliferación celular. La regeneración de las células epiteliales es regulada por prostaglandinas y por factores de crecimiento como EGF y TGF-□. A la vez que se renuevan las células epiteliales, se forman nuevos vasos (*angiogénesis*) dentro del lecho microvascular lesionado. Tanto el FGF como el factor de crecimiento endotelial vascular (*vascular endothelial growth factor*, VEGF) son importantes en la regulación de la angiogénesis de la mucosa gástrica.

Un elaborado sistema microvascular situado en la capa submucosa gástrica es el componente esencial del sistema de defensa y reparación subepitelial. Un rico lecho circulatorio submucoso suministra HCO_3^-, que neutraliza el ácido generado por la secreción de HCl de las células parietales. Además, este lecho microcirculatorio proporciona un aporte adecuado de micronutrimentos y oxígeno, a la vez que elimina los subproductos tóxicos metabólicos.

Las prostaglandinas tienen un cometido central en el sistema de defensa y reparación del epitelio gástrico (fig. 274-4). La mucosa gástrica contiene abundantes niveles de prostaglandinas. Estos metabolitos del ácido araquidónico regulan la liberación de bicarbonato y moco en la mucosa, inhiben la secreción de las células parietales y son importantes en el mantenimiento del flujo

sanguíneo mucoso y la restitución celular epitelial. Las prostaglandinas derivan del ácido araquidónico esterificado, que se forma a partir de los fosfolípidos (membrana celular) por la acción de la fosfolipasa A_2. Una enzima esencial que controla el paso limitante de la velocidad en la síntesis de prostaglandinas es la ciclooxigenasa (COX), que se presenta en dos isoformas (COX-1, COX-2), cada una de las cuales tiene diferentes características con respecto a estructura, distribución en los tejidos y expresión. La COX-1 se expresa en múltiples tejidos como estómago, plaquetas, riñones y células endoteliales. Esta isoforma es expresada de manera constitutiva y tiene un cometido importante en el mantenimiento de la integridad de la función renal, la agregación plaquetaria y la integridad de la mucosa gastrointestinal. Por el contrario, la expresión de la COX-2 es inducida por estímulos inflamatorios, y ocurre en macrófagos, leucocitos, fibroblastos y células sinoviales. Los efectos beneficiosos de los antiinflamatorios no esteroideos (*nonsteroidal anti-inflammatory drugs*, NSAID) sobre la inflamación de los tejidos se debe a la inhibición de la COX-2; por el contrario, la toxicidad de estos fármacos (p. ej., ulceración de la mucosa gastrointestinal y trastorno de la función renal) está relacionada con la inhibición de la isoforma COX-1. Los NSAID muy selectivos para COX-2 podrían proporcionar el efecto beneficioso de disminuir la inflamación de los tejidos con mínima toxicidad sobre el tubo digestivo.

FIGURA 274-4.



Representación esquemática de los pasos implicados en la síntesis de prostaglandina E_2 (PGE_2) y de prostaciclina (PGI_2). Se muestran también las características y la distribución de las enzimas ciclooxigenasa (COX) 1 y 2. TXA_2, tromboxano A_2.

Fisiología de la secreción gástrica

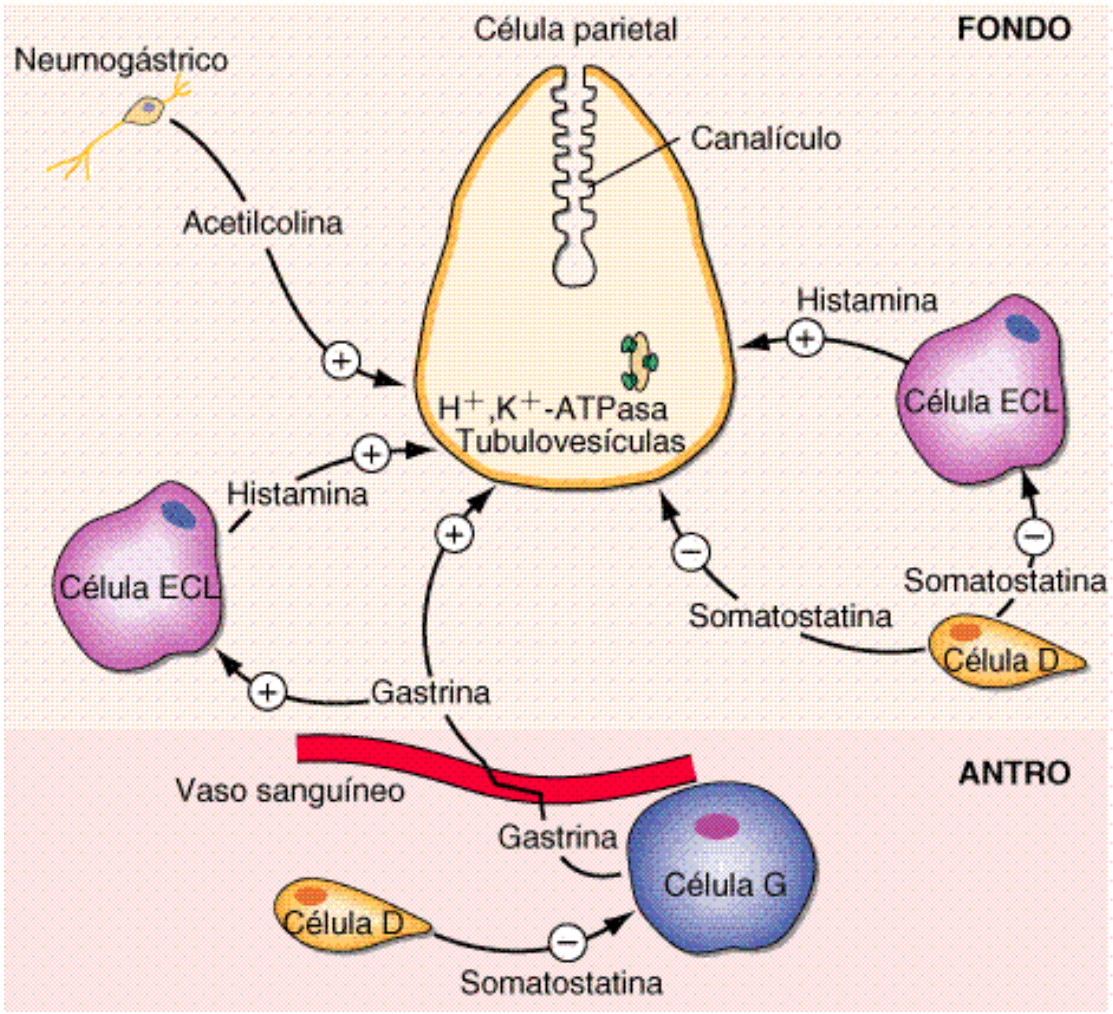
El ácido clorhídrico y la pepsina son los dos principales productos de secreción gástrica capaces de

inducir lesión en la mucosa. La secreción de ácido debe contemplarse como un hecho que ocurre en condiciones tanto basales como estimuladas. La secreción basal de ácido tiene lugar con un patrón circadiano, en el que los máximos niveles se generan durante la noche y los mínimos durante las primeras horas de la mañana. El estímulo colinérgico a través del nervio neumogástrico (par craneal X, también llamado "vago") y el histaminérgico a partir de fuentes locales gástricas son los principales elementos que contribuyen a la secreción basal ácida. La secreción de ácido gástrico estimulada ocurre principalmente en tres fases, según los sitios donde se origina la señal (cefálico, gástrico e intestinal). La vista, el olfato y el gusto de los alimentos son los componentes de la fase cefálica, que estimula la secreción ácida a través del neumogástrico. La fase gástrica es activada una vez que los alimentos entran en el estómago. Este componente de secreción es activado por los nutrientes (aminoácidos y aminas), que estimulan directamente la secreción de gastrina por las células G, lo cual a su vez activa las células parietales mediante mecanismos directos e indirectos. La distensión de la pared del estómago también induce la liberación de gastrina y la producción de ácido. La última fase de la secreción de ácido gástrico se inicia cuando el alimento penetra en el intestino y es mediada por la distensión luminal y la asimilación de nutrientes. Una serie de vías que inhiben la secreción ácida intervienen también durante estas fases. La hormona gastrointestinal somatostatina es liberada por las células endocrinas situadas en la mucosa gástrica (células D) como respuesta a la presencia de HCl. La somatostatina puede inhibir la producción de ácido por mecanismos directos (células parietales) e indirectos [decremento de la liberación de histamina por las células de tipo enterocromafín (*enterochromaffin-like cells*, ECL) y de la liberación de gastrina por las células G]. Otros factores nerviosos (centrales y periféricos) y hormonales (secretina, colecistocinina) pueden intervenir también para equilibrar la secreción ácida. En condiciones fisiológicas todas estas fases tienen lugar de manera simultánea.

Las células parietales secretoras de ácido están localizadas en las glándulas oxínticas, adyacentes a otros elementos celulares (células ECL, células D) importantes en el proceso secretor gástrico (fig. 274-5). Estas células especiales también secretan factor intrínseco (*intrinsic factor*, IF). Las células parietales expresan receptores para diversos estimulantes de la secreción ácida, como histamina (H_2), gastrina (colecistocinina B-receptor de gastrina) y acetilcolina (muscarínico, M_3). Cada uno de ellos es un receptor de siete pasos por membrana unido a proteína G. La unión de la histamina al receptor H_2 induce la activación de la adenilatociclasa y un incremento del monofosfato de adenosina (*adenosine monophosphate*, AMP) cíclico. La activación de la gastrina y de los receptores muscarínicos a su vez activa la vía de señalización de cinasa de proteína C-fosfoinosítido. Cada una de estas vías a su vez regula una serie de cascadas de cinasa corriente abajo, que controlan la bomba de secreción de ácido, la H^+,K^+-ATPasa. El descubrimiento de que diferentes ligandos y sus correspondientes receptores activan diferentes vías de señalización explica la potenciación de la secreción ácida que se produce cuando se combinan histamina y gastrina o acetilcolina. Y lo que es más importante, esta observación explica por qué bloqueando un tipo de receptor (H_2) disminuye la secreción de ácido estimulada por los agentes que activan una vía diferente (gastrina, acetilcolina).

Las células parietales también expresan receptores para los ligandos que inhiben la producción de ácido (prostaglandinas, somatostatina y EGF).

FIGURA 274-5.



Regulación de la secreción de ácido gástrico a nivel celular. Célula ECL, célula de tipo enterocromafín (*enterochromaffin-like cell*).

La enzima H^+,K^+-ATPasa es responsable de generar la elevada concentración de H^+. Se trata de una proteína unida a membrana consistente en dos subunidades, alfa y beta. El sitio catalítico activo se encuentra dentro de la subunidad alfa; la función de la subunidad beta todavía no está clara. Esta enzima utiliza energía química del trifosfato de adenosina (*adenosine triphosphate*, ATP) para transferir iones H^+ del citoplasma de las células parietales a los canalículos secretorios, intercambiándolos por K^+. La H^+,K^+-ATPasa está localizada dentro de los canalículos secretorios y en tubulovesículas citoplásmicas no secretorias. Éstas son impermeables al K^+, lo que produce una bomba inactiva en esta localización. La distribución de las bombas entre las vesículas no secretorias y los canalículos secretorios varía dependiendo de la actividad de las células parietales (fig. 274-2). En condiciones de reposo sólo 5% de las bombas se encuentra en los canalículos secretorios, mientras que cuando se estimulan las células parietales, las tubulovesículas son transferidas inmediatamente a la membrana canalicular secretora, donde se activan 60 a 70% de las bombas. Las bombas de protones son recicladas a la fase inactiva en las vesículas citoplásmicas una vez que

cesa la activación de las células parietales.

La célula principal, situada en mayor medida en el fondo gástrico, sintetiza y secreta pepsinógeno, el precursor inactivo de la enzima proteolítica pepsina. El medio ácido del estómago escinde el precursor inactivo en pepsina y proporciona el pH bajo (menos de 2) necesario para la actividad de la pepsina. Ésta disminuye de manera significativa con un pH de 4 y queda irreversible desactivada y desnaturalizada a un pH ≥7. Muchos de los secretagogos que estimulan la secreción de ácido también lo hacen con la liberación de pepsinógeno. El cometido preciso de la pepsina en la patogenia de la úlcera péptica todavía no está bien establecido.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Bases fisiopatológicas de la úlcera péptica

La úlcera péptica comprende las úlceras de localización tanto gástrica como duodenal. Las úlceras se definen como una rotura de la superficie de la mucosa >5 mm de tamaño, que en profundidad alcanza la submucosa. Las úlceras duodenales (*duodenal ulcers*, DU) y las gástricas (*gastric ulcers*, GU) comparten muchas características en cuanto a patogenia, diagnóstico y tratamiento, aunque existen diversos factores que las diferencian.

Epidemiología

Úlceras duodenales

Se calcula que las DU se producen en 6 a 15% de la población occidental. Su incidencia declinó de manera constante de 1960 a 1980, y se ha mantenido estable desde entonces. Las tasas de mortalidad, la necesidad de cirugía y las visitas al médico han disminuido más de 50% durante los últimos 30 años. Las razones de esta reducción en la frecuencia de las DU probablemente estén relacionadas con el descenso de la frecuencia de *Helicobacter pylori*. Antes del descubrimiento de esta bacteria la evolución natural de la DU estaba marcada por frecuentes recaídas después del tratamiento inicial. La erradicación de *H. pylori* ha reducido en gran medida esta tasa de recaídas.

Úlceras gástricas

Las GU tienden a aparecer más tarde en la vida que las duodenales, con un pico de incidencia durante el sexto decenio. Más de la mitad de las GU se producen en varones y son menos frecuentes que las DU, quizás a causa de la mayor probabilidad de que las úlceras gástricas cursen de forma asintomática y tan sólo aparezcan cuando se desarrolla una complicación. Los estudios necroscópicos sugieren una incidencia similar para ambos tipos de úlcera.

Anatomía patológica

Úlceras duodenales

Las DU asientan sobre todo en la primera porción del duodeno (>95%), y alrededor de 90% están localizadas en los primeros 3 cm siguientes al píloro. Por lo común miden ≤1 cm de diámetro, aunque a veces pueden alcanzar 3 a 6 cm (úlcera gigante). Están claramente delimitadas y su profundidad en ocasiones alcanza la muscularis propia. La base de la úlcera suele estar formada por necrosis eosinófila con fibrosis circundante. Las úlceras duodenales malignas son

extraordinariamente raras.

Úlceras gástricas

Al contrario de lo que sucede con las DU, las úlceras gástricas pueden ser malignas. Las GU benignas se localizan generalmente distales a la unión entre el antro y la mucosa secretoria ácida. Esta unión es variable, pero más a menudo la mucosa antral se extiende alrededor de dos tercios de la distancia de la curvatura menor y un tercio de la curvatura mayor. Las úlceras gástricas benignas son raras en el fondo e histológicamente guardan semejanza con las úlceras duodenales. Las GU benignas originadas por *H. pylori* se asocian también con gastritis antral. Por el contrario, las causadas por el consumo de NSAID no se acompañan de gastritis crónica activa, aunque puede haber signos de gastropatía química.

Fisiopatología

Ahora se sabe que *H. pylori* y los NSAID son la causa de la inmensa mayoría de las úlceras duodenales. El ácido gástrico contribuye a la lesión de la mucosa, aunque no tiene un efecto primordial.

Úlceras duodenales

En los pacientes con úlceras duodenales se han descrito muchas alteraciones de la secreción ácida. Entre ellas, la secreción ácida media basal y nocturna parece estar incrementada en los pacientes con úlceras duodenales en comparación con los testigos; sin embargo, el nivel de superposición entre los pacientes con DU y los testigos es considerable. La causa de la alteración de este proceso secretorio no está clara, aunque la infección por *H. pylori* podría contribuir a este dato. En algunos pacientes con úlcera duodenal se ha encontrado aumento de la velocidad del vaciamiento gástrico de líquidos, aunque no se trata de un dato constante; en todo caso, su cometido en la formación de la DU no está claro, si es que tiene alguno. La secreción de bicarbonato está significativamente reducida en el bulbo duodenal de los pacientes con una DU activa en comparación con los testigos. Una infección por *H. pylori* podría también tener importancia en este proceso.

Úlceras gástricas

Al igual que sucede en las DU, gran parte de las GU se pueden atribuir a la infección por *H. pylori* o a una lesión de la mucosa inducida por NSAID. Las GU que aparecen en el área prepilórica o las del cuerpo asociadas con úlcera duodenal o una cicatriz duodenal tienen patogenia similar a éstas. La secreción de ácido gástrico (basal y estimulada) tiende a ser normal o a estar disminuida en los pacientes con úlcera gástrica. Cuando ésta se desarrolla en presencia de niveles mínimos de ácido, existe una alteración de los factores de defensa de la mucosa.

En algunos pacientes con úlcera gástrica se ha propuesto la participación de alteraciones en la presión del esfínter pilórico en reposo y estimulada, con el consiguiente incremento del reflujo gástrico duodenal. Aunque sales biliares, lisolecitina y enzimas pancreáticas podrían lesionar la mucosa gástrica, todavía no se ha establecido un cometido definitivo de estos factores en la

patogenia de la GU. En algunos de estos pacientes se ha descrito un retraso del vaciamiento gástrico de los contenidos sólidos, aunque no es un dato constante. La observación de que los pacientes que han sufrido un trastorno de la barrera pilórica normal (piloroplastia, gastroenterostomía) con frecuencia presentan gastritis superficiales sin úlceras evidentes ha reducido el apoyo al reflujo gastroduodenal como posible explicación del mecanismo patógeno de la úlcera gástrica.

H. pylori *y trastornos pépticos*

La infección gástrica por la bacteria *H. pylori* subyace a la mayor parte de los casos de úlcera péptica (PUD). Este microorganismo también podría ser importante en el desarrollo de los linfomas que se originan en el tejido linfoide asociado a mucosas (*mucosal-associated lymphoid tissue*, MALT) y en el adenocarcinoma de estómago. Aunque ya se ha determinado la secuencia de todo el genoma de *H. pylori*, todavía no está claro cómo este microorganismo, que está en el estómago, produce ulceración del duodeno o si su erradicación disminuirá la incidencia del cáncer de estómago.

La bacteria

La bacteria, inicialmente denominada *Campylobacter pyloridis*, es un microorganismo microaerófilo gramnegativo con forma de bastón que se encuentra habitualmente en las porciones más profundas del gel de moco que recubre la mucosa gástrica, o entre la capa de moco y el epitelio gástrico. Puede fijarse al epitelio gástrico, pero en circunstancias normales no parece invadir las células. Está estratégicamente diseñada para vivir en el medio agresivo del estómago. Tiene forma de S (aproximadamente 0.5 x 3 μm de tamaño) y contiene múltiples flagelos recubiertos. Al principio, *H. pylori* reside en el antro, pero con el tiempo migra hacia segmentos más proximales del estómago. Es capaz de transformarse en una variante forma cocoide, que representa un estado inactivo que puede facilitar la supervivencia en condiciones adversas. Se ha definido la secuencia del genoma de *H. pylori* (1.65 millones de pares de bases) y codifica alrededor de 1 500 proteínas. Entre ellas existen factores que son determinantes esenciales de la patogenia mediada por *H. pylori* y la colonización, como proteína de membrana externa (proteínas Hop), ureasa y la citotoxina vacuolante (Vac A). Además, la mayor parte de las cepas de *H. pylori* contienen un fragmento genómico que codifica la isla de patogenia cag (*cag pathogenicity island*, cag-PAI). Algunos de los genes que integran cag-PAI codifican componentes de la isla de secreción de tipo IV que transpone Cag A al interior de las células hospedadoras. Una vez dentro de la célula, Cag A activa una serie de fenómenos celulares que son importantes en la proliferación celular y la producción de citocinas. La primera etapa en la infección por *H. pylori* depende de la movilidad de la bacteria y su capacidad de producir ureasa. La ureasa genera amoníaco a partir de la urea, fase esencial para alcalinizar el pH del entorno. Otros factores bacterianos son catalasa, lipasa, adhesinas, factor activador de plaquetas y pic B (que induce citocinas). Existen múltiples cepas de *H. pylori* y se caracterizan por su capacidad de expresar varios de los factores (Cag A, Vac A, etc.). Es posible que las diferentes enfermedades vinculadas a la infección por *H. pylori* sean atribuibles a cepas distintas de

microorganismos con propiedades patógenas específicas.

Aspectos epidemiológicos

La prevalencia de *H. pylori* varía en todo el planeta y depende en gran medida del estándar global de vida en cada región. En zonas en desarrollo, 80% de la población puede estar infectada al cumplir 20 años, en tanto que la prevalencia es de 20 a 50% en países industrializados. En cambio, en Estados Unidos los niños raras veces tienen dicho microorganismo. La prevalencia global de *H. pylori* en Estados Unidos es de alrededor de 30%, y las personas que nacieron antes de 1950 tienen un índice mayor de infección que quienes nacieron después. Alrededor de 10% de los estadounidenses menores de 30 años están colonizados por la bacteria. El índice de infección por *H. pylori* en países industrializados ha disminuido en grado sustancial en decenios recientes. El incremento constante de la prevalencia de dicho microorganismo observado conforme envejece la persona se debe en mayor medida a un efecto de cohorte, que refleja una mayor transmisión en un lapso en que las cohortes más tempranas eran niños. Se ha calculado con modelos matemáticos que la mejora de la sanidad en la segunda mitad del siglo pasado disminuyó extraordinariamente la transmisión de *H. pylori.* Además, con el índice actual de intervención se ha calculado que al final se erradicará a dicho microorganismo de Estados Unidos. Dos factores que predisponen a índices mayores de colonización son estatus socioeconómico bajo y menor nivel educativo. Son estos factores y no la raza lo que origina que el índice de infección por *H. pylori* en sujetos de raza negra e hispánicos duplique la cifra observada en sujetos de raza blanca de edad similar. Otros factores de riesgo de tener la infección por el microorganismo son: 1) nacer o vivir en un país en desarrollo; 2) hacinamiento en el hogar; 3) condiciones de vida antihigiénicas; 4) insalubridad de alimentos o agua, y 5) exposición al contenido gástrico de una persona infectada.

La transmisión de *H. pylori* se produce de persona a persona por vía oral-oral o fecal-oral. El riesgo de infección está disminuyendo en los países en vías de desarrollo. La tasa de infección en Estados Unidos ha descendido en más del 50% en comparación con la que existía hace 30 años.

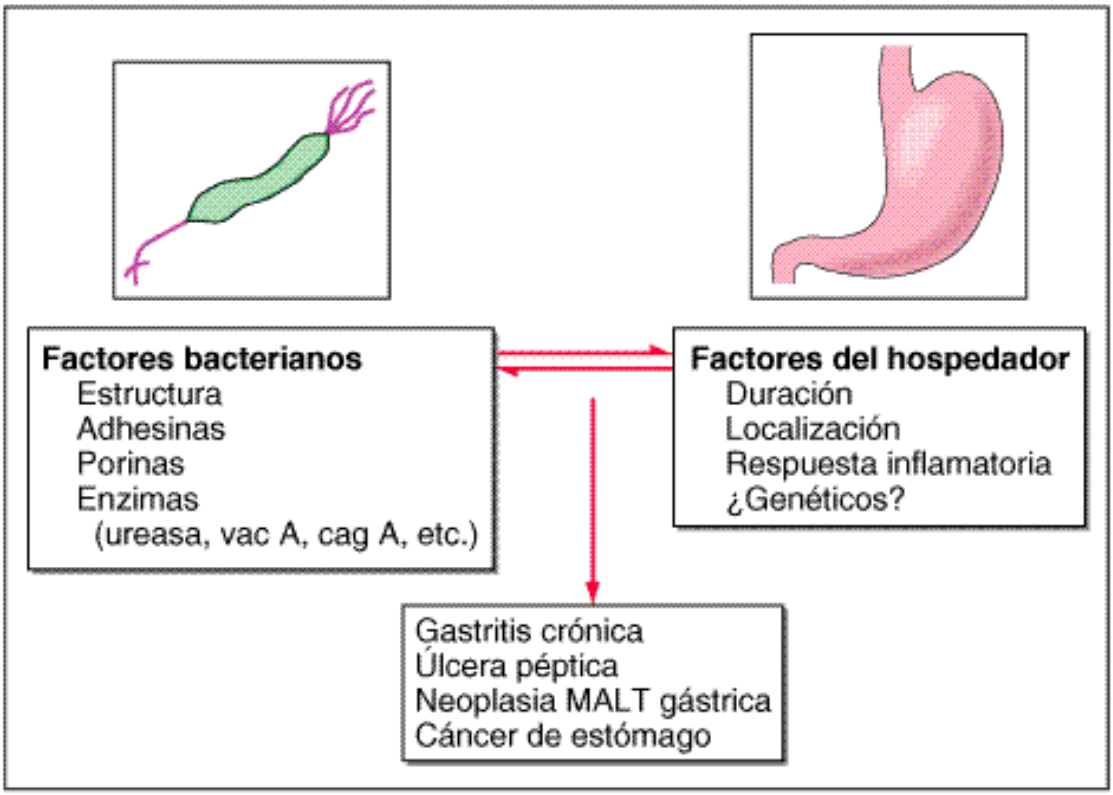
Fisiopatología

La infección por *H. pylori* se asocia casi siempre a una gastritis activa crónica, pero sólo 10 a 15% de los individuos infectados manifiestan una úlcera péptica evidente. La razón de esta diferencia es desconocida. Los estudios iniciales sugieren que más de 90% de todas las úlceras duodenales estaban asociadas a *H. pylori*, pero la bacteria está presente en sólo 30 a 60% de los individuos que presentan úlceras gástricas y en 70% de los pacientes con úlcera duodenal. La fisiopatología de las úlceras no asociadas con *H. pylori* o con la ingestión de NSAID [o con el raro síndrome de Zollinger-Ellison (*Zollinger-Ellison syndrome*, ZES)] no está clara.

El resultado final concreto de la infección por *H. pylori* (gastritis, úlcera péptica, linfoma MALT, cáncer de estómago) es determinado por una compleja interrelación entre factores del hospedador

y de la bacteria (fig. 274-6).

FIGURA 274-6.



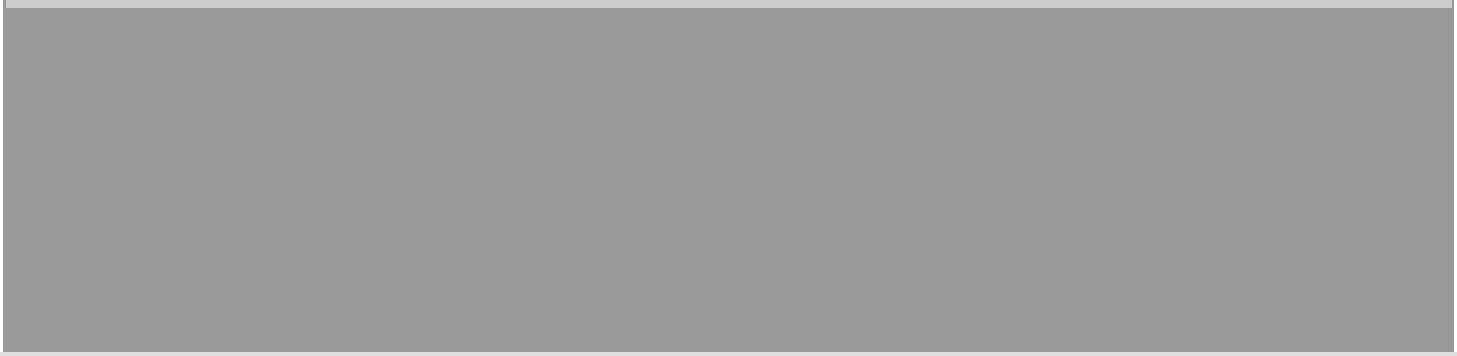
Bacterias y factores del hospedador importantes en la determinación de la enfermedad gastrointestinal inducida por *H. pylori.* MALT, tejido linfoide asociado a mucosas.

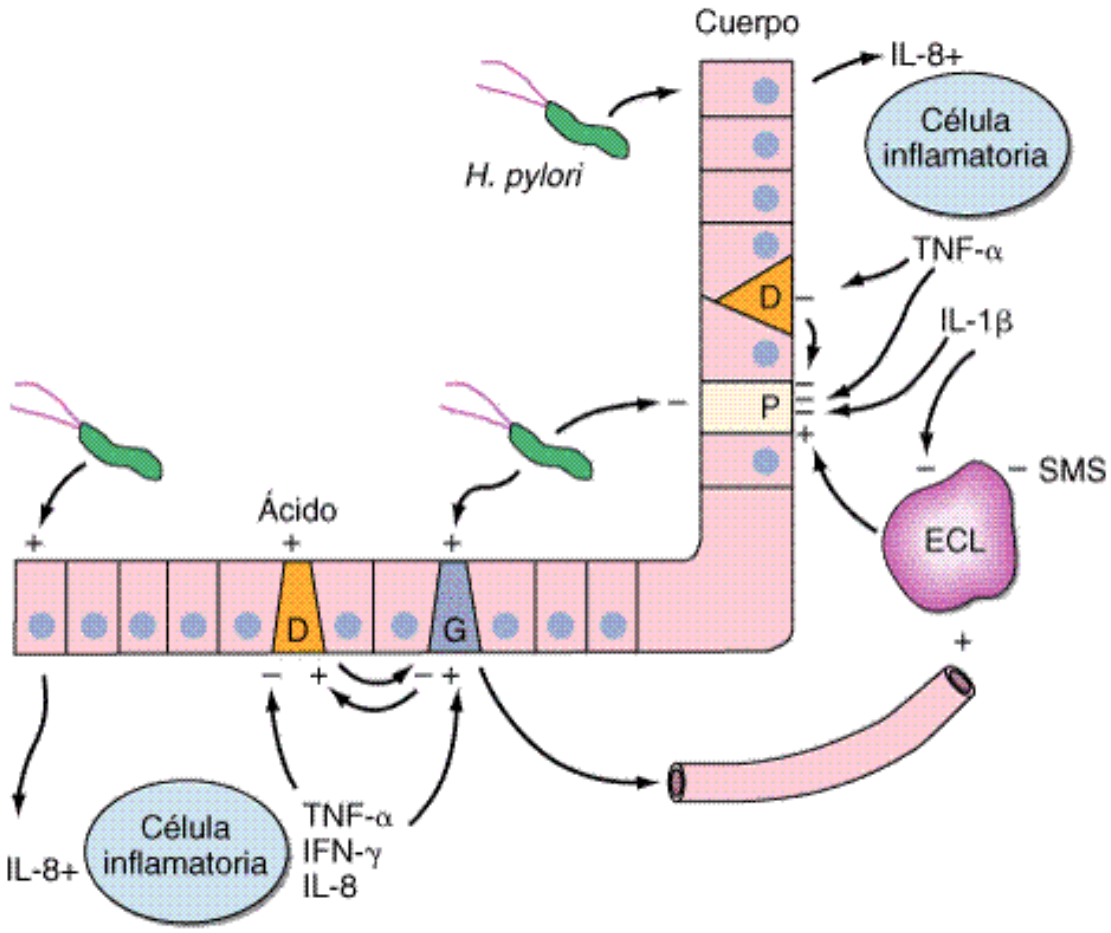
1. *Factores de la bacteria: H. pylori* es capaz de facilitar su residencia gástrica, inducir lesión en la mucosa y evitar los factores de defensa del hospedador. Las diferentes cepas de *H. pylori* producen distintos factores de virulencia. Una región específica del genoma de la bacteria, la isla de patogenicidad, codifica los factores de virulencia Cag A y pic B. Vac A también contribuye a su patogenicidad, aunque no se codifica en esta región. Estos factores de virulencia, junto con otros constituyentes de la bacteria, pueden producir lesión en la mucosa. La ureasa, que permite a la bacteria residir en el estómago ácido, genera NH_3, que es capaz de lesionar las células epiteliales. La bacteria genera también factores de superficie que son quimiotácticos para los neutrófilos y los monocitos, que a su vez contribuyen a la lesión de las células epiteliales (véase más adelante en este capítulo). *H. pylori* produce proteasas y fosfolipasas que rompen el complejo lípido-glucoproteína del gel mucoso, reduciendo así la eficacia de la primera línea de defensa de la barrera mucosa. También expresa adhesinas, que facilitan la fijación de la bacteria a las células epiteliales del estómago. Aunque los lipopolisacáridos (LPS) de las bacterias gramnegativas con frecuencia tienen un cometido importante en las infecciones, los de *H. pylori* tienen poca actividad inmunitaria en comparación con los de otros microorganismos. Esto podría promover un proceso inflamatorio crónico de lenta evolución.

2. *Factores del hospedador:* la respuesta inflamatoria a *H. pylori* incluye reclutamiento de neutrófilos, linfocitos (T y B), macrófagos y plasmacitos. El patógeno origina daño local al unirse a las moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (*major histocompatibility complex*, MHC) de clase II expresadas en células del epitelio del estómago, y con ello ocasiona su muerte (*apoptosis*). Además, las cepas bacterianas que codifican cag-PAI pueden introducir Cag A en las células del hospedador y, con ello, originar lesión más grave y activación de las vías celulares que intervienen en la producción de citocinas. En el epitelio gástrico de sujetos infectados por *H. pylori* se observan concentraciones mayores de múltiples citocinas como las interleucinas (IL) 1α/β, 2, 6 y 8, factor de necrosis tumoral alfa (*tumor necrosis factor*, TNF-α) e interferón (IFN) gamma. La infección por *H. pylori* también ocasiona una respuesta humoral de la mucosa y diseminada que no culmina en la erradicación de la bacteria, sino que complica todavía más el daño de células epiteliales. Entre los mecanismos adicionales por los que *H. pylori* puede causar lesión de células del epitelio están: activación de la producción de especies de oxígeno o nitrógeno reactivas mediada por neutrófilos, y un mayor recambio de células de epitelio y apoptosis que dependen de la interacción con linfocitos T (auxiliadores [*helper*] T1 o T_H1) e interferón gamma.

El mecanismo por el cual se produce la úlcera duodenal a causa de la presencia de *H. pylori* no está clara. Una posible explicación es que la metaplasia gástrica en el duodeno presente en los pacientes con úlcera duodenal permita a *H. pylori* unirse a ella y ocasionar una lesión local secundaria a la respuesta del hospedador. Otra hipótesis es que la infección antral por *H. pylori* podría inducir incremento de la producción de ácido, aumento del ácido duodenal y lesión en la mucosa. La liberación de gastrina basal y estimulada [por la comida o por el péptido liberador de gastrina (*gastrin-releasing peptide*, GRP)] se incrementa en los individuos infectados por *H. pylori*, y tal vez disminuyan las células D secretoras de somatostatina. La infección por *H. pylori* podría inducir un incremento de la secreción ácida mediante acciones directas e indirectas y a través de las citocinas proinflamatorias (IL-8, TNF e IL-1) sobre las células G, D y parietales (fig. 274-7). La infección por *H. pylori* también se ha asociado con un descenso de la producción de bicarbonato en la mucosa duodenal. Se han obtenido datos que apoyan y contradicen cada una de estas interesantes teorías. Por ello, el mecanismo por el que la infección por *H. pylori* en el estómago origina una úlcera duodenal sigue siendo desconocido.

FIGURA 274-7.

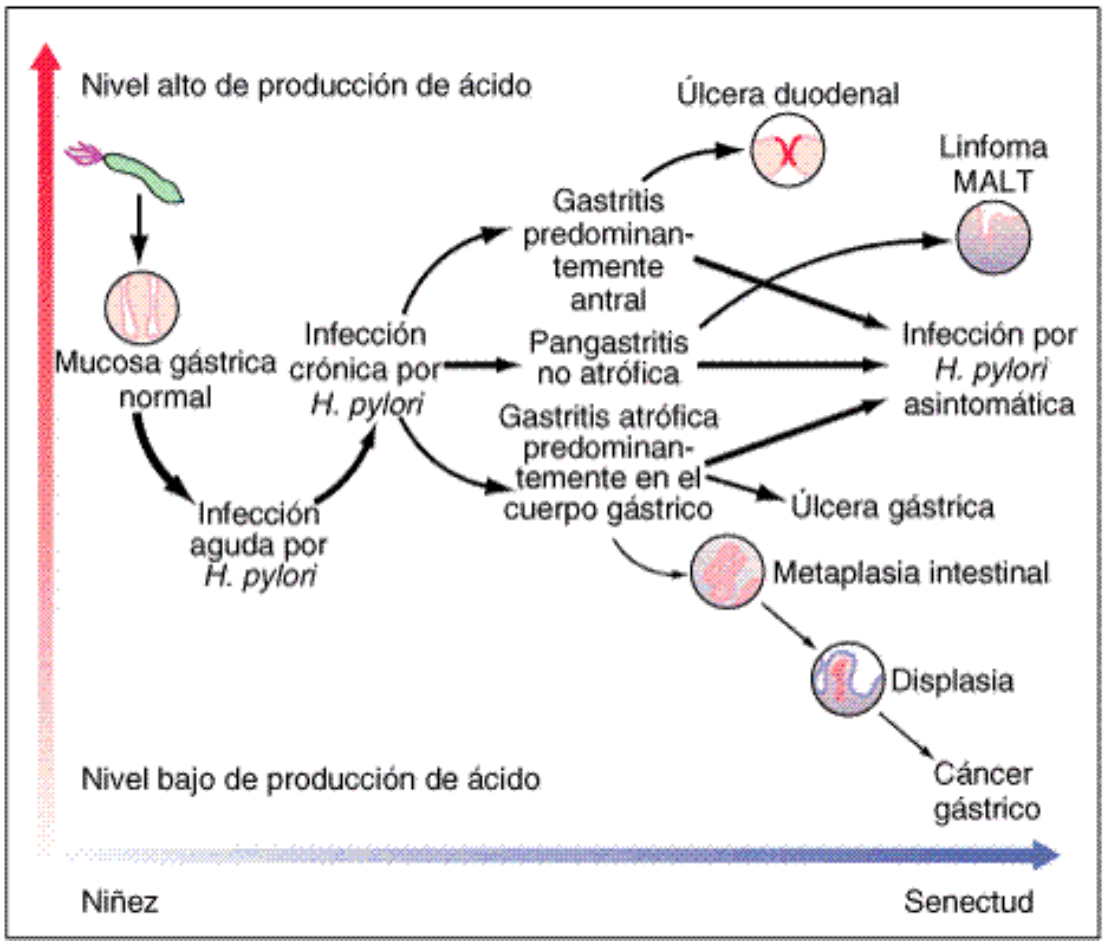




Resumen de los posibles mecanismos por los que *H. pylori* puede producir alteraciones en la secreción gástrica. D, célula de somatostatina; ECL, tipo enterocromafín; G, célula G; IFN, interferón; IL, interleucina; P, célula parietal; SMS, somatostatina; TNF, factor de necrosis tumoral. (Adaptado de *J Calam et al: Gastroenterology 113:543, 1997.*)

En resumen, es variable el efecto final de *H. pylori* en las vías gastrointestinales, y depende de factores microbianos y del hospedador. El tipo y la distribución de la gastritis se relacionan con el cuadro patológico gástrico y duodenal definitivo. De manera específica, la presencia de gastritis predominantemente antral se vincula con la formación de úlcera duodenal; la gastritis que afecta predominantemente el cuerpo del estómago predispone a úlcera gástrica, atrofia del estómago y, al final, carcinoma de dicho órgano (fig. 274-8).

FIGURA 274-8.



Evolución natural de la infección por *H. pylori.* (Con permiso de *Suerbaum y Michetti.*)

Enfermedad inducida por NSAID

Epidemiología

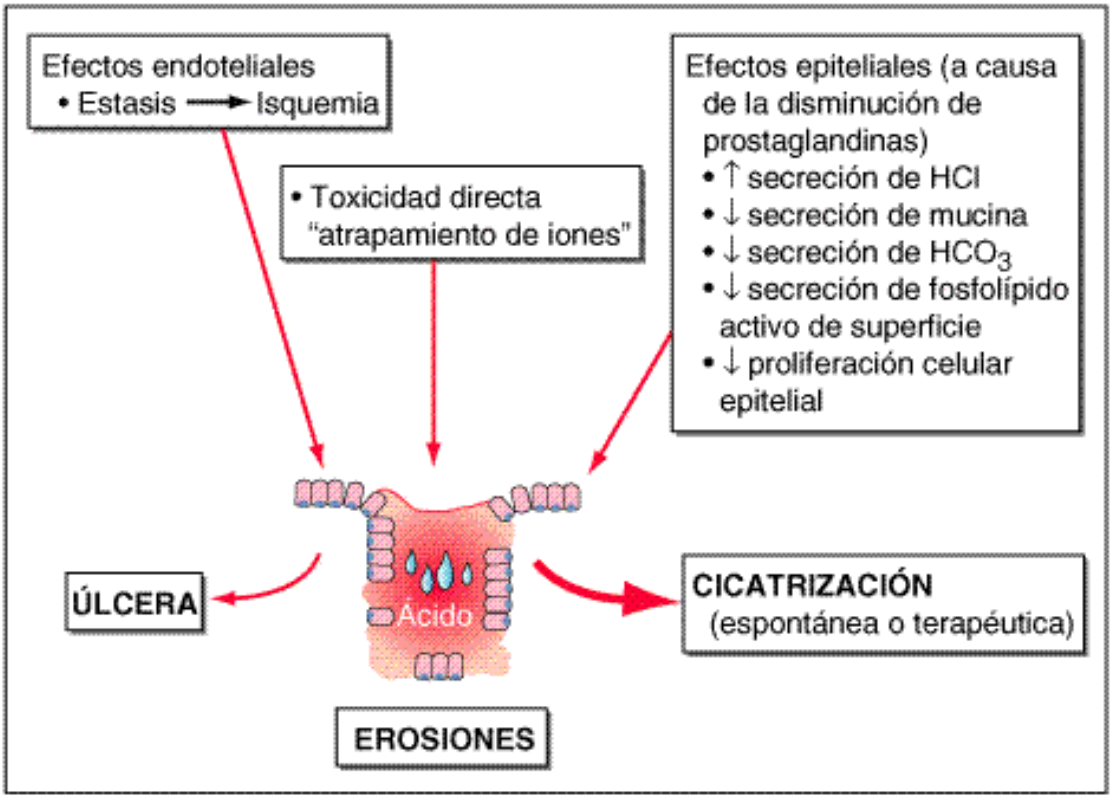
Los NSAID se encuentran entre los fármacos más utilizados en Estados Unidos. Anualmente, y sólo en ese país, se venden más de 30 000 millones de comprimidos sin receta y se realizan 70 millones de prescripciones. De hecho, después del lanzamiento en el año 2000 de los inhibidores de la COX-2, el número de prescripciones por escrito que incluían NSAID rebasó los 111 millones, con un coste de 4 800 millones de dólares. El espectro de complicaciones inducidas por dichos fármacos varió desde náuseas y dispepsia (la prevalencia notificada llegó a 50 a 60%) hasta una complicación gastrointestinal grave como úlcera péptica franca (3 a 4%) complicada por hemorragia o perforación, hasta en 1.5% de los usuarios, por año. Alrededor de 20 000 pacientes fallecen cada año por complicaciones gastrointestinales graves por uso de NSAID. Por desgracia, los síntomas de dispepsia no guardan relación con el cuadro patológico inducido por tales fármacos. Más de 80% de los individuos con complicaciones graves por NSAID no tienen antecedentes de dispepsia. Ante el hecho de que no se manifiestan signos premonitorios, es importante identificar a los pacientes que están expuestos a un mayor peligro de complicaciones y muerte con el uso de NSAID. Incluso 75 mg de aspirina diariamente pueden ocasionar graves úlceras gastrointestinales, y por ello ninguna cantidad de NSAID es totalmente innocua. Entre los factores de riesgo definidos están ancianidad, antecedente de úlcera, empleo concomitante de glucocorticoides, dosis altas de NSAID, uso de

múltiples preparados de este tipo, empleo concomitante de anticoagulantes y enfermedad grave o que afecta múltiples órganos. Entre los posibles factores de riesgo están infección concomitante por *H. pylori*, tabaquismo y consumo de bebidas alcohólicas.

Fisiopatología

Las prostaglandinas tienen un cometido esencial en el mantenimiento de la integridad y la reparación de la mucosa gastroduodenal. De ello se sigue que la interrupción de su síntesis puede alterar la defensa y reparación de la mucosa, facilitando así su lesión a través de un mecanismo generalizado. En la figura 274-9 se muestra un resumen de las vías patógenas por las que los NSAID administrados por vía general pueden lesionar la mucosa.

FIGURA 274-9.



Mecanismos por los cuales los NSAID producen lesión de la mucosa. (Adaptado de *J Scheiman et al: J Clin Outcomes Management 3:23, 1996.*)

La lesión de la mucosa se produce también como consecuencia del contacto tópico con los NSAID. El ácido acetilsalicílico y muchos otros NSAID son ácidos débiles que se mantienen en forma lipófila no ionizada cuando se encuentra con el medio ácido del estómago. En estas condiciones, los NSAID emigran a través de las membranas lípidas de las células epiteliales, provocando lesión celular cuando son atrapados intracelularmente en forma ionizada. Los NSAID por vía tópica también pueden alterar la capa de moco superficial, permitiendo la retrodifusión de H^+ y pepsina, lo que incrementa la lesión de las células epiteliales. Además, las presentaciones con capa entérica o amortiguadas se vinculan con el peligro de úlcera péptica.

Factores patógenos diversos de la enfermedad péptica

El consumo de cigarrillos ha sido implicado en la patogenia de la úlcera péptica. No sólo se ha observado una mayor frecuencia de úlceras entre los fumadores que entre los no fumadores, sino que el consumo de tabaco parece disminuir la velocidad de cicatrización, alterar la respuesta al tratamiento e incrementar las complicaciones relacionadas con la úlcera, como la perforación. El mecanismo responsable del incremento de las úlceras entre los fumadores es desconocido. Se han elaborado teorías como alteración del vaciamiento gástrico, descenso de la producción de bicarbonato en el duodeno proximal, incremento del riesgo de infecciones por *H. pylori*, y generación inducida por el humo del tabaco de radicales libres nocivos para la mucosa. La secreción ácida no es anormal en los fumadores. A pesar de estas interesantes teorías todavía no ha sido posible establecer un mecanismo unificado que explique la aparición de úlceras pépticas inducidas por el tabaquismo.

Se ha propuesto que la predisposición genética también podría ser importante en el desarrollo de la úlcera. Los parientes de primer grado de los pacientes con úlcera duodenal tienen tres veces más probabilidades de padecer a su vez una úlcera; no obstante, el posible papel de la infección por *H. pylori* en los contactos es un elemento importante. También se ha implicado mayor frecuencia del grupo sanguíneo O y un estado no secretor como factores de riesgo genético para la úlcera péptica. Sin embargo, *H. pylori* se une con preferencia a los antígenos del grupo O. Por tanto, el papel de la predisposición genética en la úlcera péptica común todavía no ha quedado claramente establecido.

Se piensa que el estrés psicológico contribuye a la producción de úlcera péptica, aunque los estudios que han examinado el cometido de los factores psicológicos en su patogenia han obtenido resultados contradictorios. Aunque la úlcera péptica se asocia con ciertos rasgos de personalidad (neurosis), estos mismos rasgos están presentes también en individuos con dispepsia no ulcerosa (*nonulcer dyspepsia*, NUD) y otros trastornos funcionales y orgánicos. Se necesitan más trabajos en este campo, pero no ha sido posible encontrar todavía una personalidad típica del paciente ulceroso.

También se ha propuesto que la dieta puede ser importante en las enfermedades pépticas. Ciertos alimentos pueden producir dispepsia, aunque no hay estudios convincentes que indiquen un vínculo entre la formación de úlceras y una dieta específica. Esto también es válido para bebidas que contienen alcohol y cafeína. Diversos trastornos crónicos específicos se han asociado con la enfermedad ulcerosa. Los que muestran un fuerte vínculo son: 1) mastocitosis generalizada; 2) enfermedad pulmonar crónica; 3) insuficiencia renal crónica; 4) cirrosis; 5) nefrolitiasis, y 6) deficiencia de antitripsina α_1. Los factores con un vínculo posible son: 1) hiperparatiroidismo; 2) arteriopatía coronaria; 3) policitemia verdadera, y 4) pancreatitis crónica.

Múltiples factores pueden tener importancia en la patogenia de la úlcera péptica. Las dos causas predominantes son infección por *H. pylori* e ingestión de NSAID. La úlcera no relacionada con *H. pylori* o NSAID podría estar aumentando de incidencia. Independientemente de los agentes favorecedores o lesivos, las úlceras pépticas se desarrollan como consecuencia de un desequilibrio

entre los mecanismos de protección y reparación de la mucosa y los factores agresores. El ácido gástrico tiene un cometido esencial en la lesión de la mucosa.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Características clínicas

Historia

El dolor abdominal es común a muchos trastornos digestivos, incluidas las úlceras duodenal y gástrica, y tiene escaso valor como elemento predictivo de su presencia. Hasta 10% de los pacientes con enfermedad de la mucosa inducida por NSAID pueden buscar consulta médica a causa de una complicación (hemorragia, perforación y obstrucción) sin síntomas previos. A pesar de esta escasa correlación, la historia y la exploración física cuidadosas son componentes esenciales del estudio de un paciente en el que se sospeche una úlcera péptica.

El dolor epigástrico, descrito como quemante o lacerante, se puede presentar tanto con la úlcera duodenal como con la gástrica. La molestia también se describe como una sensación dolorosa mal definida, o como hambre dolorosa. El patrón típico del dolor de la úlcera duodenal aparece de 90 min a 3 h antes de una comida y a menudo se alivia con antiácidos o alimentos. El dolor que despierta al paciente por la noche (entre la medianoche y las 3:00 horas) es el síntoma más discriminatorio, pues dos tercios de los pacientes con úlcera duodenal presentan esta molestia. Por desgracia, también está presente en un tercio de los pacientes con dispepsia no ulcerosa. El patrón del dolor en la úlcera gástrica puede ser distinto del de la duodenal, ya que las molestias pueden desencadenarse con la ingestión de alimentos. Las náuseas y la pérdida de peso son más frecuentes en los pacientes con úlcera gástrica. En Estados Unidos, la endoscopia detecta úlceras en menos de 30% de los pacientes con dispepsia. A pesar de ello, 40% de los individuos con síntomas típicos de úlcera presentan de hecho un cráter ulceroso, y 40%, una gastroduodenitis en la endoscopia.

El mecanismo por el que se desarrolla el dolor abdominal en los pacientes con úlcera es desconocido. Entre las posibles explicaciones se encuentran activación inducida por ácido de los receptores químicos del duodeno, aumento de la sensibilidad duodenal a los ácidos biliares y la pepsina, o alteración de la motilidad gastroduodenal.

La variación en la intensidad o distribución del dolor abdominal, así como el inicio de síntomas acompañantes, como náuseas, vómitos, o ambos, pueden ser indicadores de una complicación de la úlcera. La dispepsia que se hace constante, deja de aliviarse con los alimentos o los antiácidos, o se irradia a la espalda, puede indicar una úlcera penetrante (a páncreas). El inicio súbito de dolor abdominal intenso y generalizado puede ser indicio de perforación. El empeoramiento del dolor con las comidas, las náuseas y el vómito de alimento no digerido sugiere una obstrucción del orificio de

salida gástrico. Las heces negras o la presencia de posos de café en el vómito indican hemorragia.

Exploración física

La hiperestesia epigástrica es el dato más frecuente en los pacientes con úlcera gástrica o duodenal. El dolor se sitúa a la derecha de la línea media en 20% de los casos. Por desgracia, el valor predictivo de este dato es relativamente bajo. La exploración física es esencial para detectar signos de complicaciones de la úlcera. La taquicardia y el ortostatismo sugieren deshidratación secundaria a los vómitos o una hemorragia digestiva activa. Un abdomen tenso, como una tabla, sugiere perforación. El chapoteo a la sucusión indica líquido retenido en el estómago, lo que hace pensar en obstrucción del orificio de salida gástrico.

Complicaciones relacionadas con la úlcera péptica

Hemorragia digestiva

La hemorragia digestiva es la complicación más frecuente de la úlcera péptica. Se produce en casi 15% de los pacientes, y con mayor frecuencia en individuos de más de 60 años. La incidencia más elevada en los ancianos tal vez se deba a que en este grupo de edad el empleo de NSAID es más frecuente. Hasta 20% de los pacientes con hemorragia relacionada con una úlcera sangran sin presentar ningún signo o síntoma de alarma previo.

Perforación

La segunda complicación más frecuente relacionada con la úlcera es la perforación, que se describe hasta en 6 a 7% de los pacientes con úlcera péptica. Al igual que en el caso de la hemorragia, su incidencia en los ancianos parece ser más elevada a causa del aumento del empleo de NSAID. La penetración es una forma de perforación en la que el lecho ulceroso tuneliza hasta un órgano adyacente. Las úlceras duodenales tienden a penetrar en dirección posterior, hacia el páncreas, provocando pancreatitis, mientras que las gástricas tienden a hacerlo hacia el lóbulo hepático izquierdo. También se han descrito fístulas gastrocólicas asociadas con úlceras gástricas.

Obstrucción del orificio de salida gástrico

La obstrucción del orificio de salida gástrico es la complicación menos frecuente relacionada con la úlcera, y ocurre en 1 o 2% de los pacientes. Un individuo puede presentar una obstrucción relativa secundaria a la inflamación y el edema provocados por una úlcera situada en la región peripilórica. Este proceso con frecuencia se resuelve cuando la úlcera cicatriza. También es posible que exista una obstrucción mecánica fija secundaria a la cicatrización en las áreas peripilóricas. En este caso es necesaria la endoscopia para proceder a una dilatación con globo o intervenir quirúrgicamente. Los signos y síntomas de obstrucción mecánica pueden desarrollarse de forma gradual. Saciedad precoz, náuseas, vómitos, aumento del dolor abdominal posprandial y pérdida de peso deben hacer pensar en una obstrucción del orificio de salida gástrico como posible diagnóstico.

Diagnóstico diferencial

La lista de trastornos gastrointestinales y no gastrointestinales que pueden simular una úlcera de estómago o duodeno es bastante extensa. El diagnóstico que se establece con mayor frecuencia entre los pacientes que son atendidos por molestias abdominales superiores es el de dispepsia no ulcerosa (NUD). También conocida como *dispepsia funcional* o *esencial*, la dispepsia no ulcerosa se refiere a un grupo de trastornos caracterizados por dolor abdominal superior sin úlcera. Se ha descrito dispepsia en 30% de la población de Estados Unidos. Hasta 60% de los pacientes que solicitan atención médica por dispepsia presentan un estudio diagnóstico negativo. Su etiología no está bien establecida y la posible participación en ella de *H. pylori* todavía no está clara.

Otros procesos afectados que pueden presentarse con síntomas "tipo úlcera" son tumores digestivos proximales, reflujo gastroesofágico, enfermedades vasculares, enfermedad pancreaticobiliar (cólico biliar, pancreatitis crónica) y enfermedad de Crohn gastroduodenal.

Estudio diagnóstico

A la vista del poco valor predictivo que tiene el dolor abdominal con respecto a la presencia de una úlcera gastroduodenal y las múltiples enfermedades que pueden tener los mismos síntomas, con frecuencia al médico se le plantea la necesidad de descartar la presencia de una úlcera. Para ello es necesario realizar un estudio radiográfico (con bario) o una endoscopia. Sin embargo, un gran porcentaje de los individuos con síntomas que sugieren la presencia de una úlcera tienen NUD; la terapéutica empírica es adecuada para personas que por lo demás están sanas y tienen menos de 45 años antes de emprender una evaluación diagnóstica (cap. 34).

Los estudios con bario del tubo digestivo proximal siguen utilizándose con frecuencia como primera prueba diagnóstica del estudio de una úlcera. La sensibilidad de las antiguas papillas de bario de contraste único para detectar una úlcera duodenal es hasta de 80%, mientras que las técnicas de doble contraste proporcionan tasas de detección de hasta 90%. Su sensibilidad disminuye en las úlcera pequeñas (<0.5 cm), cuando hay cicatrices previas o en los pacientes que están en el posoperatorio. Una úlcera duodenal se observa como un cráter bien delimitado, habitualmente en el bulbo. La presencia de una úlcera gástrica puede representar una enfermedad benigna o maligna. De manera característica, la úlcera gástrica benigna aparece como un cráter bien definido con pliegues mucosos radiantes que se originan en el borde de la úlcera. Las úlceras de más de 3 cm de tamaño o las que se asocian con una masa son habitualmente malignas. Por desgracia, hasta 8% de las úlceras gástricas de aspecto radiológico benigno son en realidad malignas en la endoscopia o la cirugía. Por ello, a continuación de los estudios radiológicos que demuestran la presencia de una úlcera gástrica es necesario realizar una endoscopia con biopsia.

La endoscopia constituye el medio más sensible y específico de estudiar el tubo digestivo superior. Además de permitir la visualización directa de la mucosa, facilita la documentación fotográfica de los defectos mucosos y permite hacer biopsias de los tejidos para descartar lesiones malignas (úlceras gástricas) o infección por *H. pylori.* El examen endoscópico es especialmente útil para identificar lesiones demasiado pequeñas para ser detectadas en la exploración radiológica, para

estudiar alteraciones radiológicas atípicas o para determinar si una úlcera es el origen de una hemorragia.

Los métodos para diagnosticar *H. pylori* se delinean en el capítulo 135, pero en este apartado presentaremos un resumen (cuadro 274-1). Se han creado diversos métodos de ureasa para biopsia (PyloriTek, Clotest, Hpfast, Pronto Dry), y su sensibilidad y especificidad es mayor de 90 a 95%. También se han creado algunos métodos no invasores para detectar el microorganismo. Tres tipos de estudios utilizados sistemáticamente son los métodos serológicos, la prueba de urea marcada con ^{13}C o ^{14}C en el aliento (*urea breath test*, UBT) y el método para detectar antígeno de *H. pylori* en las heces.

Cuadro 274-1. Métodos para detectar *H. pylori*

Método	Sensibilidad / especificidad, %	Comentario
INVASOR (SE NECESITA ENDOSCOPIA Y TOMA DE MATERIAL DE BIOPSIA)		
Ureasa rápida	80-95/95-100	Método sencillo; resultados negativos falsos si en fecha reciente se usaron PPI, antibióticos o compuestos de bismuto
Estudio histológico	80-90/>95	Requiere preparación histopatológica y tinción; aporta datos histológicos
Cultivo	—/—	Técnica lenta, costosa y que depende de la experiencia; permite conocer la susceptibilidad a los antibióticos
MÉTODO NO INVASOR		
Serología	>80/>90	Método económico y cómodo; no es útil para la vigilancia temprana
Detección de urea en el aliento	>90/>90	Técnica sencilla y rápida; útil para la vigilancia temprana; produce resultados negativos falsos con la terapia reciente (véase el método de ureasa rápida); exposición a radiación en bajas dosis con el método con ^{14}C
Antígeno en heces	>90/>90	Económico, cómodo; no se ha definido su utilidad en la erradicación, pero es promisorio

Abreviatura: PPI, inhibidores de la bomba de protones.

En ocasiones deben realizarse pruebas específicas, como determinación de gastrina sérica y análisis del ácido gástrico, o es necesaria una comida simulada en individuos con úlcera péptica complicada o rebelde (véase "Síndrome de Zollinger-Ellison" más adelante en este capítulo). También pueden

requerirse pruebas para detectar la presencia de ácido acetilsalicílico u otros NSAID (en sangre u orina) en pacientes con úlcera péptica resistente negativa para *H. pylori*.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Tratamiento

Antes del descubrimiento de *H. pylori*, el tratamiento de la úlcera péptica estaba centrado en el antiguo adagio de Schwartz: "no hay ácido, no hay úlcera". Aunque la secreción de ácido sigue siendo importante en la patogenia de la úlcera péptica, en la actualidad su tratamiento descansa en la erradicación de *H. pylori* y en el tratamiento o prevención de la enfermedad inducida por NSAID. En el cuadro 274-2 se resumen los fármacos más utilizados en el tratamiento de la úlcera péptica.

Cuadro 274-2. Fármacos utilizados para el tratamiento de la úlcera péptica

Tipo de fármaco o mecanismo	Ejemplos	Dosis
Fármacos supresores del ácido		
Antiácidos	Mylanta, Maalox, Tums, Gaviscon	100-140 meq/L 1 y 3 h después de las comidas y al acostarse
Antagonistas de los receptores H_2	Cimetidina	400 mg dos veces al día
	Ranitidina	300 mg al acostarse
	Famotidina	40 mg al acostarse
	Nizatidina	300 mg al acostarse
Inhibidores de la bomba de protones	Omeprazol	20 mg/día
	Lansoprazol	30 mg/día
	Rabeprazol	20 mg/día
	Pantoprazol	40 mg/día
	Esomeprazol	20 mg/día
Fármacos protectores de la mucosa		
Sucralfato	Sucralfato	1 g cada 6 h
Análogos de prostaglandinas	Misoprostol	200 μg cada 6 h
Compuestos con bismuto	Subsalicilato de bismuto	Véanse los regímenes *anti-H. pylori* (cuadro 274-3)

Fármacos neutralizadores o inhibidores del ácido

Antiácidos

Antes de que comprendiéramos la importancia de la histamina para estimular la actividad de las células parietales, la neutralización de los ácidos secretados por medio de antiácidos constituyó la base del tratamiento de las úlceras pépticas. Sin embargo, en la actualidad rara vez se utilizan como fármaco principal, aunque muchos pacientes los emplean con frecuencia para aliviar los síntomas de dispepsia. El preparado que más se utiliza es la mezcla de hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio. El primero causa en ocasiones estreñimiento y disminución de fosfato, mientras que el hidróxido de magnesio puede ablandar las heces. Muchos de los antiácidos de uso habitual (p. ej., Maalox, Mylanta) tienen una combinación de hidróxido de magnesio y aluminio para evitar estos efectos secundarios. Los preparados que contienen magnesio no deben utilizarse en los pacientes con insuficiencia renal crónica por el riesgo de hipermagnesemia, y el aluminio puede provocar neurotoxicosis crónica en estos enfermos.

Cuadro 274-3. Regímenes recomendados para erradicar la infección por *H. pylori*

Fármaco	Dosis
Tratamiento TRIPLE	
1. Subsalicilato de bismuto *más*	2 tabletas/6 h
Metronidazol *más*	250 mg/6 h
Tetraciclina[a]	500 mg/6 h
2. Ranitidina o citrato de bismuto *más*	400 mg/12 h
Tetraciclina *más*	500 mg/12 h
Claritromicina o metronidazol	500 mg/12 h
3. Omeprazol (lansoprazol) *más*	20 mg/12 h (30 mg/12 h)
Claritromicina *más*	200 o 500 mg/12 h
Metronidazol[b] *o*	500 mg/12 h
Amoxicilina[c]	1 g/12 h
Tratamiento CUÁDRUPLE	
Omeprazol (lansoprazol)	20 mg (30 mg)/día
Subsalicilato de bismuto	2 tabletas/6 h
Metronidazol	250 mg/6 h
Tetraciclina	500 mg/6 h

[a] Alternativa: utilizar Helidac (véase el texto).

[b] Alternativa: utilizar Prevpac (véase el texto).

[c] Utilizar metronidazol o amoxicilina, pero no ambos.

El carbonato cálcico y el bicarbonato sódico son potentes antiácidos con potencial variable de producir complicaciones. El empleo a largo plazo de carbonato cálcico (que se convierte en cloruro cálcico en el estómago) puede provocar un síndrome de leche y alcalinos (hipercalcemia, hiperfosfatiemia con posible calcinosis renal y avance a insuficiencia renal). El bicarbonato sódico puede inducir alcalosis diseminada.

Antagonistas de los receptores H_2

Actualmente están disponibles cuatro fármacos de este grupo (cimetidina, ranitidina, famotidina y nizatidina) y sus estructuras guardan homología con la histamina. Aunque cada uno tiene diferente potencia, todos inhiben significativamente la secreción ácida basal y estimulada a niveles comparables cuando se utilizan en dosis terapéuticas. Además, se consiguen tasas similares de cicatrización de la úlcera con cada uno de ellos cuando se utilizan en dosis correctas. En la actualidad, este grupo de fármacos se utiliza habitualmente para tratar las úlceras activas (durante cuatro a seis semanas) en combinación con los antibióticos dirigidos a erradicar *H. pylori* (véase más adelante en este capítulo).

La cimetidina fue el primer antagonista de los receptores H_2 utilizado para el tratamiento de la úlcera péptica. La dosis inicial recomendada fue de 300 mg cuatro veces al día. Estudios posteriores han demostrado la eficacia de utilizar 800 mg al acostarse para el tratamiento de la úlcera péptica, con tasas de cicatrización que se aproximan al 80% a las cuatro semanas. La cimetidina puede tener efectos secundarios antiandrogénicos leves que causan ginecomastia e impotencia, principalmente en pacientes tratados con dosis altas durante períodos prolongados (meses o años, como en el ZES). Dada la capacidad de la cimetidina de inhibir el citocromo P450, es necesario vigilar de cerca el empleo concomitante de fármacos como warfarina, fenitoína y teofilina cuando se utilizan a largo plazo. Otros efectos secundarios reversibles y raros descritos con la cimetidina son confusión e incremento de los valores séricos de aminotransferasas, creatinina y prolactina. Ranitidina, famotidina y nizatidina son más potentes que la cimetidina como antagonistas de los receptores H_2. Cada uno de ellos se administra una vez al día al momento de acostarse. Las dosis equivalentes de los tres son 300 mg de ranitidina, 40 mg de famotidina y 300 mg de nizatidina.

Otros efectos tóxicos reversibles poco comunes que se han descrito con los antagonistas de los receptores H_2 son pancitopenia, neutropenia, anemia y trombocitopenia, con prevalencia que oscila entre 0.01 y 0.2%. La cimetidina y la ranitidina (en menor grado) pueden unirse al citocromo hepático P450, mientras que la nizatidina no lo hace.

Inhibidores de la bomba de protones (H^+,K^+-ATPasa)

Omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, rabeprazol y pantoprazol son derivados benzimidazólicos

sustituidos, que en forma covalente se unen a la H^+,K^+-ATPasa y la inhiben de manera irreversible. El esomeprazol, el miembro más nuevo de esta categoría, es el enantiómero S del omeprazol, que es una mezcla racémica de los isómeros ópticos S y R. Son los agentes inhibidores del ácido más potentes con que se cuenta. Omeprazol y lansoprazol son los inhibidores de la bomba de protones (*proton pump inhibitors*, PPI) que se han utilizado por mayor tiempo. Los dos son lábiles a la acción de ácidos y se administran en la forma de gránulos con capa entérica en una cápsula de liberación prolongada que se disuelve en el interior del yeyunoíleon a pH 6. Pantoprazol y rabeprazol se expenden en la forma de comprimidos con capa entérica. El pantoprazol también está disponible en presentación parenteral para uso intravenoso. Estos fármacos son compuestos lipófilos; cuando penetran en la célula parietal, son protonados y atrapados en el medio ácido del sistema tubulovesicular y canalicular. Inhiben de forma potente todas las fases de la secreción de ácido gástrico. El comienzo de la acción es rápido, con un efecto inhibidor máximo del ácido entre 2 y 6 h después de la administración, y la inhibición dura de 72 a 96 h. Con dosis diarias repetidas se observa un efecto progresivo; se inhibe la producción de ácido basal e inducida por secretagogos en más de 95% después de una semana de tratamiento. La vida media de los PPI es de casi 18 h, por lo que la secreción gástrica de ácido puede tardar dos a cinco días en recuperar niveles normales una vez que se interrumpe su administración. Dado que es necesario que las bombas estén activadas para que estos fármacos surtan efecto, su eficacia es máxima si se administran antes de una comida (p. ej., por la mañana, antes del desayuno). La dosis habitual de omeprazol y lansoprazol es de 20 y 30 mg una vez al día, respectivamente. Se ha observado hipergastrinemia leve o moderada en los pacientes que toman estos fármacos. En algunos animales a los que se ha administrado el fármaco durante la fase de desarrollo preclínico se han formado tumores carcinoides. Sin embargo, la extensa experiencia obtenida con seres humanos no ha demostrado el desarrollo de tales tumores en el estómago. Los valores séricos de gastrina retornan a la normalidad entre una y dos semanas después de interrumpir el tratamiento. Al igual que sucede con cualquier fármaco que produce hipoclorhidria significativa, los PPI pueden interferir en la absorción de medicamentos como ketoconazol, ampicilina, hierro y digoxina. El citocromo P450 del hígado puede ser inhibido por los PPI originales (omeprazol, lansoprazol). Al parecer rabeprazol, pantoprazol y esomeprazol no interactúan en grado significativo con fármacos que son metabolizados por el sistema del citocromo P450. No se ha definido de manera precisa la importancia clínica global de tal observación. Hay que tener cautela cuando los PPI se utilizan junto con warfarina, diazepam o fenilhidantoína.

Fármacos citoprotectores

Sucralfato

El sucralfato es un complejo de sal de sacarosa en el que los grupos hidroxilo han sido sustituidos por hidróxido de aluminio y sulfato. Este compuesto es insoluble en agua y se convierte en una pasta viscosa en estómago y duodeno, que se une principalmente a los lugares de ulceración activa. El sucralfato puede actuar por diversos mecanismos. En el medio gástrico el hidróxido de aluminio

se disocia, liberando el anión polar sulfato, el cual puede unirse a las proteínas de los tejidos cargadas positivamente que se encuentran en el lecho ulceroso, y proporciona una barrera fisicoquímica que impide que prosiga la lesión del tejido por los ácidos y la pepsina. El sucralfato también puede inducir un efecto trófico al unirse a factores de crecimiento como el EGF, con lo que estimula la síntesis de prostaglandinas, induce la secreción de moco y bicarbonato, y favorece la defensa y reparación de la mucosa. La toxicosis por este fármaco es rara y el efecto secundario más frecuente es estreñimiento (2 o 3%). Debe evitarse en pacientes con insuficiencia renal crónica para que no se produzca neurotoxicidad inducida por aluminio. La hipofosfatiemia y la formación de bezoar gástrico son otros efectos comunicados en raras ocasiones. La dosis habitual de sucralfato es de 1 g cuatro veces al día.

Preparadas con bismuto

Sir William Osler consideraba que los compuestos de bismuto eran el fármaco de elección para el tratamiento de la úlcera péptica. El resurgimiento del empleo de estos fármacos se debe a sus efectos contra *H. pylori*. El subcitrato coloidal de bismuto (*colloidal bismuth subcitrate*, CBS) y el subsalicilato de bismuto ([*bismuth subsalicylate*, BSS], Pepto-Bismol) son los preparados más utilizados. Los mecanismos por los que estos fármacos inducen la cicatrización de la úlcera no están claros. Se ha propuesto que la recubren, evitan que prosiga la lesión inducida por pepsina y HCl, se unen a la pepsina y estimulan la secreción de prostaglandinas, bicarbonato y moco. Los efectos secundarios de su empleo a corto plazo son raros, mientras que cuando se utilizan a largo plazo, en especial el CBS, que se absorbe con facilitad, pueden producir neurotoxicidad. Estos compuestos son de uso común para el tratamiento de *H. pylori* (véase más adelante).

Análogos de las prostaglandinas

Dado su cometido central en el mantenimiento de la integridad y la reparación de la mucosa, se desarrollaron análogos estables de las prostaglandinas para el tratamiento de la úlcera péptica. El derivado de la prostaglandina E_1, misoprostol, es el único fármaco de este grupo aprobado en Estados Unidos por la Food and Drug Administration (FDA) para su empleo clínico en la prevención de lesiones de la mucosa gastroduodenal inducidas por NSAID (véase más adelante). Se cree que el mecanismo por el que este fármaco de absorción rápida ejerce su efecto terapéutico es el mantenimiento de la defensa y reparación de la mucosa. Los análogos de las prostaglandinas potencian la secreción de bicarbonato en el moco, estimulan el flujo sanguíneo de la mucosa y disminuyen el recambio celular de ésta. El efecto tóxico más frecuente de este fármaco es la diarrea (10 a 30% de incidencia). Otros efectos tóxicos importantes son hemorragias y contracciones uterinas; el misoprostol está contraindicado en las mujeres que pueden estar embarazadas, y las que están en edad de concebir deben conocer claramente los posibles efectos tóxicos del fármaco. La dosis terapéutica habitual es de 200 µg cuatro veces al día.

Fármacos diversos

Con los años se han desarrollado una serie de fármacos destinados a tratar los trastornos pépticos.

A la vista de su limitada o nula utilización en Estados Unidos, sólo se enumerarán brevemente. Los anticolinérgicos, diseñados para inhibir la activación de los receptores muscarínicos en las células parietales, consiguieron éxito limitado a causa de su efecto inhibidor relativamente débil del ácido, que se acompañaba de efectos secundarios importantes (sequedad de boca y ocular, retención urinaria). Algunos autores han sugerido el empleo de antidepresivos tricíclicos, pero de nuevo la toxicidad de estos fármacos en comparación con los preparados innocuos y eficaces descritos en los párrafos anteriores desaconsejan su empleo. Finalmente, la carbenoxolona del extracto de regaliz tiene efectos secundarios de tipo aldosterona, con retención de líquidos e hipopotasiemia, lo cual la convierte en una opción terapéutica poco aconsejable.

Tratamiento de *H. pylori*

Se han dedicado grandes esfuerzos a determinar cuáles de los muchos individuos infectados por *H. pylori* deben ser tratados. La conclusión más frecuente alcanzada por múltiples conferencias de consenso (National Institutes of Health Consensus Development, American Digestive Health Foundation International Update Conference, European Maastricht Consensus, y Asia Pacific Consensus Conference) es que *H. pylori* debe ser erradicado en los pacientes con úlcera péptica demostrada. Esta afirmación es válida independientemente del momento de presentación (que sea el primer episodio o no), la intensidad de los síntomas, la presencia de factores de confusión como la ingestión de NSAID o el hecho de que la úlcera esté en remisión. Algunos han aconsejado tratar a los pacientes con antecedentes de úlcera péptica demostrada en los que se encuentra *H. pylori* en la serología o en la prueba de aliento. En la mitad de los pacientes con linfoma gástrico MALT se consigue la remisión completa del tumor como respuesta a la erradicación de *H. pylori*. El tratamiento de individuos con NUD para evitar el cáncer gástrico o de pacientes con reflujo gastroesofágico, que necesitan supresión de ácido por largo tiempo, sigue siendo un punto controvertido.

Se han evaluado múltiples fármacos para el tratamiento de *H. pylori*. Ningún fármaco único es eficaz para erradicar el microorganismo, y el mayor beneficio se obtiene con el tratamiento combinado durante 14 días. Un ciclo corto de administración (de siete a 10 días), aunque resulta atractivo, no ha demostrado ser tan útil como los regímenes de 14 días. Los fármacos utilizados con mayor frecuencia son amoxicilina, metronidazol, tetraciclina, claritromicina y los compuestos de bismuto.

El objetivo del médico al tratar la úlcera péptica es aliviar los síntomas (el dolor o la dispepsia), favorecer la cicatrización de la úlcera y, en última instancia, evitar su recaída o las complicaciones. La mayor repercusión del conocimiento del cometido de *H. pylori* en la úlcera péptica proviene del hecho de que su erradicación evita las recidivas de lo que antes era una enfermedad recurrente. La erradicación demostrada de *H. pylori* en pacientes con úlcera péptica se asocia con un impresionante descenso de la tasa de recaídas de la úlcera a 4% (en comparación con 59%) en el caso de la úlcera gástrica, y de 6% (comparado con 67%) en la úlcera duodenal. La erradicación del microorganismo reduce también la incidencia de hemorragias por úlcera recurrente. El efecto de su

erradicación sobre la perforación de las úlceras no está claro.

En el cuadro 274-3 se muestran los regímenes terapéuticos sugeridos para la erradicación de *H. pylori*. La elección de una de estas combinaciones en particular dependerá de diversos factores, como eficacia, tolerancia del paciente, resistencia a alguno de los antibióticos y coste. El objetivo del tratamiento inicial de erradicación debe ser conseguir una tasa de éxitos de 85 a 90%. No se recomiendan tratamientos con dos fármacos [PPI más amoxicilina, PPI más claritromicina, ranitidina con citrato de bismuto (Tritec) más claritromicina] porque los estudios han demostrado que las tasas de erradicación son menores de 80 a 85%. La combinación de bismuto, metronidazol y tetraciclina fue el primer régimen de tres fármacos que demostró eficacia frente a *H. pylori*. La combinación de dos antibióticos con un PPI, un bloqueador de H_2 o un compuesto de bismuto tiene tasas de éxito comparables. La adición de un supresor del ácido favorece el alivio rápido de los síntomas y suele potenciar la erradicación de la bacteria.

El tratamiento triple, aunque es eficaz, tiene diversas limitaciones, entre las que se incluye el riesgo de incumplimiento del paciente y la aparición de efectos secundarios. Se está intentando resolver el problema del cumplimiento simplificando la posología, de tal modo que los pacientes pueden tomar la medicación sólo dos veces al día. Los regímenes más sencillos (con dos fármacos) y más cortos (de siete a 10 días) no son tan eficaces como el tratamiento triple durante 14 días. Actualmente se dispone de dos formulaciones que contienen el tratamiento completo contra *H. pylori*: Prevpac (lansoprazol, claritromicina y amoxicilina) y Helidac (subsalicilato de bismuto, tetraciclina y metronidazol). Prevpac se administra dos veces al día durante 14 días, mientras que Helidac se administra cuatro veces al día junto con un medicamento antisecretor (PPI o bloqueador H_2), también durante al menos 14 días.

Se han descrito efectos secundarios hasta en 20 a 30% de los pacientes que reciben el tratamiento triple. El bismuto puede provocar heces negras, estreñimiento o ennegrecimiento de la lengua. La complicación más temida de la amoxicilina es la colitis seudomembranosa, aunque su incidencia es menor de 1 a 2%. También puede producir diarrea asociada a antibióticos, náuseas, vómitos, exantema y reacciones alérgicas. Se ha descrito que la tetraciclina provoca exantemas y, muy raramente, hepatotoxicosis y anafilaxis.

Una preocupación importante al tratar a los pacientes que pueden no necesitarlo es el posible desarrollo de cepas resistentes a los antibióticos. La incidencia y el tipo de cepas de *H. pylori* resistentes a antibióticos varían en todo el mundo. Se han descrito cepas resistentes a metronidazol, claritromicina, amoxicilina y tetraciclina, estas dos últimas con menos frecuencia. Las cepas resistentes a antibióticos son la causa más frecuente de fracaso del tratamiento en los pacientes que lo cumplen. Por desgracia, las pruebas de resistencia *in vitro* no predicen el resultado *in vivo*. En el caso de *H. pylori* no se realizan cultivos y antibioticograma de manera sistemática. Aunque se ha encontrado resistencia al metronidazol hasta en 30 a 95% de las cepas aisladas en América del Norte y Asia, respectivamente, el tratamiento triple es eficaz para erradicar el microorganismo en más de 50% de los pacientes infectados con una cepa resistente. La resistencia

a la claritromicina se identifica en alrededor de 10% de las personas en Estados Unidos.

El hecho de que la terapia triple no erradique *H. pylori* por lo común se debe a la infección por un microorganismo resistente. El paso siguiente debe ser el uso de cuatro productos (cuadro 274-3) en que el metronidazol es sustituido por claritromicina (o viceversa). Se ha utilizado con buenos resultados la combinación de pantoprazol, amoxicilina y rifabutina durante 10 días (índice de curación de 86%) en personas infectadas por cepas resistentes. Si no se logra la erradicación en un paciente colaborador habrá que pensar en la práctica de cultivos y antibioticogramas del microorganismo.

La reinfección después de la erradicación con éxito de *H. pylori* es rara en Estados Unidos (<1%/ año). Si se produce una infección recurrente en los primeros seis meses después de terminar el tratamiento, la explicación más probable es una recrudescencia más que una reinfección, que suele aparecer más tarde.

Tratamiento de la lesión gástrica o duodenal relacionada con NSAID

Cuando existe una lesión en la mucosa relacionada con los NSAID se debe tratar la úlcera activa además de prevenir las lesiones futuras. En el cuadro 274-4 se muestran las recomendaciones para el tratamiento y prevención de las lesiones mucosas relacionadas con NSAID. Idealmente, se debe interrumpir la administración del fármaco lesivo como primer paso del tratamiento. Si es posible, está indicado administrar uno de los fármacos inhibidores de ácido (bloqueador H_2, PPI). La interrupción de los NSAID no siempre es posible a causa de una enfermedad subyacente grave. Sólo los PPI pueden cicatrizar las úlceras gástricas o duodenales, independientemente de que se interrumpa o no el tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos.

Cuadro 274-4. Recomendaciones para el tratamiento de la lesión mucosa inducida por NSAID

Contexto clínico	Recomendación
Úlcera activa	
Interrupción de NSAID	Antagonista de receptor H_2 o PPI
Mantenimiento de NSAID	PPI
Tratamiento profiláctico	Misoprostol
	PPI
	Inhibidor selectivo de COX-2
Infección por *H. pylori*	Erradicación si hay úlcera activa o existen antecedentes de enfermedad ulcerosa

Nota: PPI, inhibidor de la bomba de protones; COX-2, isoenzima de la ciclooxigenasa.

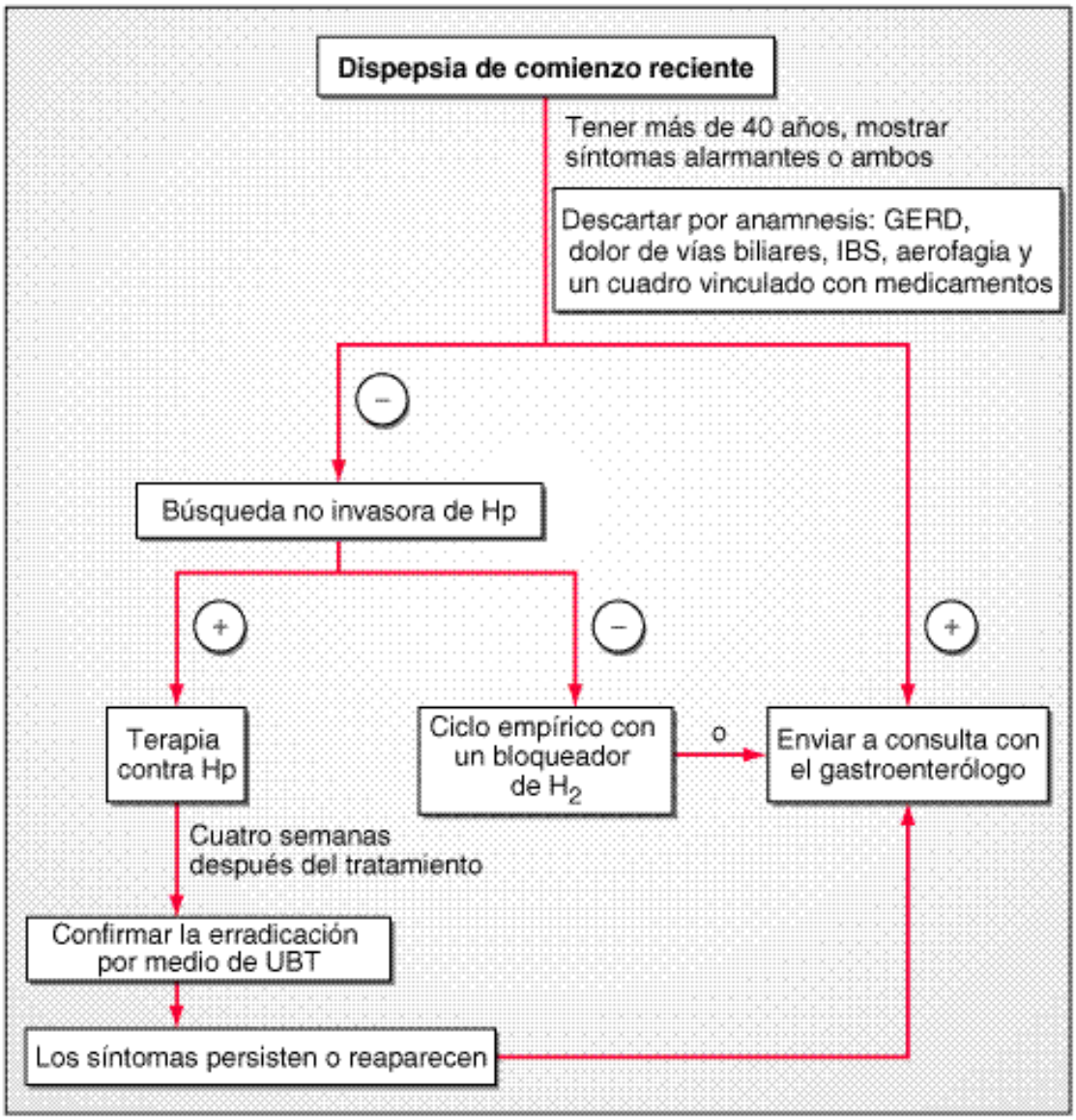
La prevención de las úlceras inducidas por NSAID se logra con misoprostol (200 µg cuatro veces al día) o un inhibidor de la bomba de protones (PPI). Son promisorios algunos bloqueadores de H_2 en

altas dosis (famotidina, 40 mg dos veces al día), aunque son superiores los PPI. El empleo de NSAID con selectividad por COX-2 también disminuye la lesión de la mucosa gástrica. Dos inhibidores de la COX-2 altamente selectivos, celecoxib y rofecoxib, ejercen una inhibición selectiva de la COX-2 100 veces mayor que los NSAID ordinarios, y ocasionan lesión de la mucosa gástrica o duodenal similar a la causada por el placebo. Sin embargo, no se han esclarecido algunos puntos sobre la innocuidad de estos inhibidores selectivos de la COX-2. De manera específica, el estudio CLASS demuestra que la ventaja del celecoxib para evitar complicaciones gastrointestinales quedó anulada cuando se utilizaron simultáneamente dosis pequeñas de aspirina. Por tal motivo, se necesita protección de la mucosa gástrica en individuos que ingieren inhibidores de la COX-2 y aspirina como profiláctico. Además, los inhibidores de la COX-2 retrasan la curación de la úlcera en algunos experimentos con modelos animales y pueden estimular la aparición de trombosis cardiovascular. Por último, gran parte de las investigaciones que demuestran el beneficio de los inhibidores de la COX-2 y PPI en lesiones gastrointestinales se han hecho en personas con riesgo promedio; no se sabe si se obtendrá el mismo nivel de beneficio en sujetos de alto riesgo.

Estrategia y tratamiento: resumen

Todavía se mantiene la controversia sobre cuál es la mejor estrategia en el caso un paciente que presenta dispepsia (cap. 34). El descubrimiento de *H. pylori* y de su cometido en la patogenia de las úlceras ha añadido una nueva variable a esta ecuación. Antes, si un paciente menor de 50 años presentaba dispepsia, sin signos ni síntomas alarmantes de una complicación ulcerosa o un tumor maligno, solía recomendarse realizar un tratamiento de prueba con supresión del ácido. Aunque algunos todavía practican esta estrategia, en la figura 274-10 se muestra la estrategia terapéutica que actualmente cuenta con mayor respaldo. La remisión a un gastroenterólogo se hace por la posible necesidad de realizar una endoscopia y para el posible estudio y tratamiento si ésta es negativa.

FIGURA 274-10.



Visión global de la dispepsia de comienzo reciente. Hp, *H. pylori*; UBT, prueba de urea en el aliento; IBS, síndrome de intestino irritable (*irritable bowel syndrome*). (Adaptado de *BS Anand and DY Graham: Endoscopy 31:215, 1999.*)

Una vez que se ha demostrado la presencia de una úlcera (gástrica o duodenal), el punto más importante que hay que determinar es si la producen *H. pylori* o NSAID. En el primer caso, independientemente de que se hayan administrado o no NSAID, se recomienda aplicar tratamiento triple durante 14 días, seguido de la administración de fármacos supresores del ácido (bloqueadores H_2, PPI) durante un total de cuatro a seis semanas. Un aspecto en que hay aún debates es la selección de los individuos para corroborar que se ha erradicado *H. pylori* (desaparición de los microorganismos como mínimo cuatro semanas después de haber completado la antibioticoterapia). El método más indicado para corroborar la erradicación es la prueba de urea en el aliento (UBT). El estudio de antígenos en heces también es promisorio para ese fin, pero los datos no han sido lo suficientemente claros, como en el caso del empleo del método de antígeno en heces para el diagnóstico primario. Están justificados más estudios, pero si no se cuenta con UBT, habrá que pensar en la identificación del antígeno en heces para corroborar la erradicación. Los estudios serológicos no son útiles para demostrar la erradicación del patógeno, ya que los títulos de anticuerpos descienden lentamente y con frecuencia son indetectables. Existen dos posibles formas

de demostrar la erradicación del patógeno: 1) hacer una prueba de erradicación sólo en los individuos que presentan una evolución complicada o en los que estén delicados o presenten enfermedades multisistémicas, y en los que una recaída de la úlcera tendría un mal pronóstico, y 2) hacer la prueba en todos los pacientes para demostrar la erradicación del microorganismo. Algunos autores recomiendan que todos los pacientes con enfermedad ulcerosa complicada o los que están debilitados sean tratados con supresores del ácido a largo plazo, por lo que en este caso la demostración de la erradicación de *H. pylori* pierde interés. A la vista de las discrepancias que existen en la práctica, es preferible discutir con el paciente las posibles opciones disponibles.

Diversos aspectos diferencian la estrategia terapéutica frente a una úlcera gástrica o duodenal. Las úlceras gástricas, especialmente las del cuerpo y del fondo, tienen el riesgo de ser malignas. Inicialmente se deben tomar múltiples biopsias de una úlcera gástrica; incluso si son negativas para células malignas, es necesario repetir la endoscopia a fin de comprobar la cicatrización a las ocho a 12 semanas, y hacer de nuevo biopsias si la úlcera está todavía presente. Alrededor de 70% de las úlceras gástricas en las que finalmente se demuestra la presencia de un tumor maligno suelen presentar cicatrización significativa (aunque en general incompleta).

Una gran parte (>90%) de las úlceras gástricas y duodenales cicatrizan con el tratamiento convencional mencionado. Una úlcera gástrica que no cicatrice después de 12 semanas, y una duodenal que no lo haga después de ocho semanas de tratamiento, deben considerarse resistentes. Una vez que se han excluido incumplimiento del paciente y persistencia de la infección por *H. pylori*, es necesario descartar que el paciente esté utilizando NSAID, ya sea de forma inadvertida o subrepticia. Además, debe suprimirse el consumo de cigarrillos. En una úlcera gástrica se debe excluir meticulosamente la presencia de un tumor maligno. A continuación, habrá que descartar que se trate de un estado hipersecretor gástrico, lo que se puede excluir con un análisis del ácido gástrico. Aunque un subgrupo de pacientes presentan hipersecreción de ácido gástrico de etiología poco clara como factor que contribuye a las úlceras resistentes, hay que excluir un síndrome de Zollinger-Ellison (ZES) con una prueba de gastrina en ayunas o de estimulación de secretina (véase más adelante en este capítulo). Más de 90% de las úlceras resistentes (tanto duodenales como gástricas) cicatrizan después de ocho semanas de tratamiento con dosis más altas de un PPI (omeprazol, 40 mg/día; lansoprazol, 30 a 60 mg/día). Esta dosis mayor es también eficaz para mantener la remisión. En este momento puede ser necesario empezar a considerar la intervención quirúrgica; no obstante, se deben descartar otras causas raras de úlceras resistentes antes de recomendar la cirugía. Entre ellas se encuentran isquemia, enfermedad de Crohn, amiloidosis, sarcoidosis, linfoma, gastroenteritis eosinófila o infecciones [citomegalovirus (CMV), tuberculosis o sífilis].

Tratamiento operatorio

La intervención quirúrgica en casos de PUD puede considerarse "planeada" para tratar enfermedad médicamente refractaria, o una situación de urgencia o emergencia para combatir alguna complicación de la úlcera. La creación de estrategias farmacológica y endoscópica para tratar la

enfermedad péptica ha disminuido sustancialmente el número de operaciones necesarias contra esta enfermedad. Las úlceras resistentes son en extremo raras, por lo que en general la cirugía suele ser necesaria para tratar las complicaciones relacionadas con la enfermedad ulcerosa. Las tres complicaciones que requieren intervención quirúrgica son hemorragia digestiva (cap. 37), perforación y obstrucción del orificio de salida gástrico.

La hemorragia es la complicación más frecuente de las úlceras y ocurre en casi 15 a 25% de los pacientes. Puede presentarse a cualquier edad, aunque es más frecuente en los pacientes geriátricos (por encima del sexto decenio de la vida). En gran parte de los casos la hemorragia cede de manera espontánea, aunque en algunos es necesario el tratamiento endoscópico (cap. 272). Los PPI por vía parenteral también disminuyen las nuevas hemorragias de la úlcera. Las personas que no reaccionan a la intervención endoscópica o que son refractarias a ella necesitarán una intervención operatoria (alrededor de 5% de los pacientes que necesitan transfusión).

La perforación peritoneal libre se produce en casi 2 o 3% de los pacientes con úlcera duodenal. Al igual que en el caso de la hemorragia, hasta 10% de estos casos no presentan síntomas previos de úlcera. En 10% de los enfermos con perforación se puede producir hemorragia concomitante, lo que incrementa en grado considerable la mortalidad. La úlcera péptica puede penetrar también en órganos adyacentes, sobre todo en el caso de una úlcera duodenal posterior, que en ocasiones avanza a páncreas, colon, hígado o árbol biliar.

Las úlceras del conducto pilórico o duodenales pueden producir obstrucción del orificio de salida gástrico en alrededor de 2 o 3% de los pacientes. Esto se debe a la formación de cicatrices crónicas o a un trastorno de la motilidad a causa de la inflamación o el edema con espasmo pilórico. Los pacientes presentan saciedad precoz, náuseas, vómitos de alimentos sin digerir y pérdida de peso. El tratamiento conservador con aspiración nasogástrica, hidratación y nutrición intravenosa y fármacos antisecretores está indicado durante siete a 10 días con la esperanza de eliminar una obstrucción funcional. Si persiste la obstrucción mecánica, la endoscopia con dilatación por globo puede ser eficaz. La cirugía se propondrá en caso de que fracasen todos los tratamientos previos.

Intervenciones quirúrgicas específicas para las úlceras duodenales

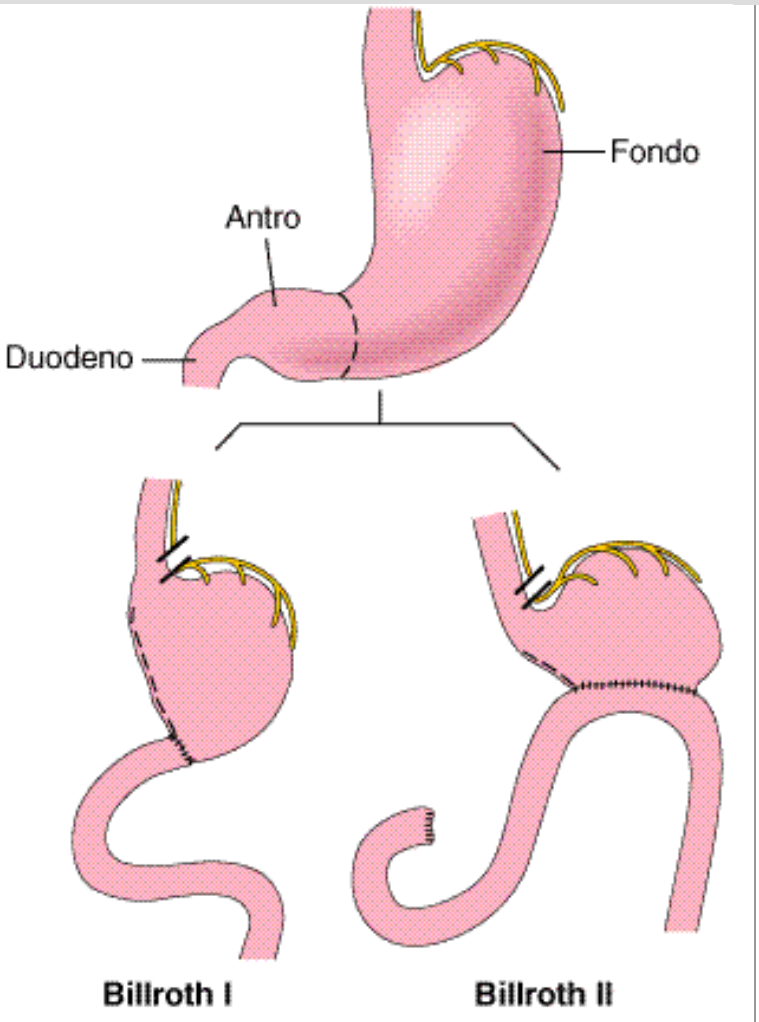
El tratamiento quirúrgico está diseñado para disminuir la secreción de ácido gástrico. Las técnicas más utilizadas son: 1) vagotomía y drenaje (mediante piloroplastia, gastroduodenostomía o gastroyeyunostomía), 2) vagotomía supraselectiva (que no precisa de un procedimiento de drenaje) y 3) vagotomía con antrectomía. La elección de cada técnica específica depende de las circunstancias subyacentes: programada o de urgencia, grado de distensión de la úlcera duodenal y experiencia del cirujano.

La vagotomía es un componente común a todas las técnicas, y su objetivo es disminuir la secreción de ácido al eliminar el estímulo colinérgico del estómago. Por desgracia, tanto la vagotomía troncal como la selectiva (que respeta las ramas celíaca y hepática) producen atonía gástrica a pesar de que reducen con éxito tanto la secreción ácida basal ([*basal acid output*, BAO], disminuida en un

85%) como la secreción ácida máxima ([*maximal acid output*, MAO], disminuida en un 50%). Por tanto, es necesario realizar una técnica de drenaje mediante piloroplastia o gastroduodenostomía para compensar la alteración de la motilidad gástrica inducida por la vagotomía. Este procedimiento tiene tasa de complicaciones intermedia y tasa de recurrencia de la úlcera de 10%. Para reducir al mínimo esta dismotilidad gástrica se diseñó la vagotomía supraselectiva (también conocida como vagotomía de las células parietales, superselectiva o proximal). En esta técnica sólo se seccionan las fibras vagales que inervan la porción del estómago que contiene células parietales, respetando así las fibras importantes para regular la motilidad gástrica intacta. Aunque esta técnica produce una disminución inmediata tanto de la BAO como de la secreción ácida estimulada, ambas se recuperan con el tiempo. Después del primer año posoperatorio la secreción de ácido basal y la estimulada son de alrededor de 30 y 50%, respectivamente, de los valores preoperatorios. Los índices de recidiva de la úlcera son mayores en casos de vagotomía altamente selectiva (≥10%), aunque las cifras de complicación globales son las más bajas de los tres métodos.

La técnica que proporciona la tasa más baja de recidiva de la úlcera (1%), aunque también la que produce la tasa más alta de complicaciones, es la vagotomía (troncal o selectiva) combinada con antrectomía. La antrectomía se realiza para eliminar un estimulante adicional de la secreción de ácido gástrico, la gastrina. Ésta se origina en las células G situadas en el antro. Después de la antrectomía se utilizan generalmente dos tipos de anastomosis, la gastroduodenostomía (Billroth I) y la gastroyeyunostomía (Billroth II) (fig. 274-11). Aunque es preferible la técnica de Billroth I, la presencia de inflamación duodenal intensa o de cicatrices residuales puede impedir su ejecución.

FIGURA 274-11.



Representación esquemática de las técnicas Billroth I y II.

De estas técnicas, la vagotomía supraselectiva puede ser la de elección cuando se realiza de manera programada, excepto en las situaciones en que las tasas de recidiva de la úlcera son elevadas (úlceras prepilóricas y las resistentes al tratamiento con H_2). En estos casos puede ser más adecuado realizar una vagotomía con antrectomía.

Estas técnicas quirúrgicas se han realizado tradicionalmente mediante laparotomía. El desarrollo de la cirugía laparoscópica ha llevado a diversos equipos quirúrgicos a realizar con éxito vagotomías supraselectivas, vagotomías troncales con piloroplastia y vagotomías troncales con antrectomía. Cabe esperar que la laparoscopia se utilice cada vez más para el tratamiento quirúrgico de la úlcera péptica.

Técnicas quirúrgicas específicas para las úlceras gástricas

La localización y la presencia de una úlcera duodenal concomitante condicionan la técnica quirúrgica que se realiza para tratar una úlcera gástrica. La antrectomía (incluyendo la úlcera) con una anastomosis Billroth I es el tratamiento de elección de una úlcera antral. Sólo se realiza vagotomía si hay úlcera duodenal. Aunque se ha propuesto efectuar una resección de la úlcera con vagotomía y una técnica de drenaje, la mayor incidencia de recidiva de la úlcera hace que esta estrategia sea poco aconsejable. Las úlceras localizadas cerca de la unión gastroesofágica pueden exigir una intervención más radical, como una gastrectomía subtotal con esofagogastroyeyunostomía en Y de

Roux (técnica de Csende). Una operación menos drástica consiste en realizar antrectomía, biopsia intraoperatoria de la úlcera y vagotomía (técnica de Kelling-Madlener), y puede estar indicada en pacientes debilitados con úlcera gástrica alta. Con esta técnica la tasa de recidiva de la úlcera se aproxima al 30 por ciento.

Complicaciones relacionadas con la cirugía

Las complicaciones que se observan después de la cirugía de la úlcera péptica están relacionadas principalmente con la extensión de la modificación anatómica realizada. La alteración mínima (vagotomía supraselectiva) se asocia con la tasa más alta de recidivas de la úlcera, y la más baja de trastornos gastrointestinales. Las técnicas quirúrgicas más radicales presentan una tasa más baja de recidivas de la úlcera, pero la mayor incidencia de disfunciones gastrointestinales. En conjunto, la morbilidad y la mortalidad relacionadas con estas técnicas son bastante bajas. La morbilidad asociada con la vagotomía y antrectomía o piloroplastia es ≤5%, y la mortalidad, de casi 1%. La vagotomía supraselectiva tiene tasas de morbilidad y mortalidad más bajas, de 1 y 0.3%, respectivamente.

Además de las posibles consecuencias precoces de cualquier operación intraabdominal (hemorragia, infección, tromboembolia), se pueden producir gastroparesia, goteo del muñón duodenal y obstrucción del asa aferente.

Úlcera recurrente

El riesgo de recidiva de la úlcera está relacionado directamente con la técnica realizada. Las que reaparecen después de una resección gástrica parcial tienden a desarrollarse en la anastomosis (úlcera estomal o marginal). El dolor abdominal epigástrico es el síntoma de presentación más frecuente. La intensidad y la duración del dolor tienden a ser más progresivos que los que se observan con las úlceras duodenales antes de la cirugía.

Las úlceras pueden recidivar por diversas razones, como vagotomía incompleta, antro retenido y, con menor probabilidad, persistencia o recaída de la infección por *H. pylori*. El ZES se debe haber excluido antes de la cirugía. Más recientemente se ha descrito que el empleo subrepticio de NSAID puede ser una razón de úlceras recurrentes después de la cirugía, en especial si lo que motivó la intervención inicial fue una úlcera inducida por esos fármacos. Una vez que se han excluido *H. pylori* y los NSAID como factores etiológicos, es necesario explorar la posibilidad de una vagotomía incompleta o de un antro gástrico retenido. En este último caso, hay que determinar los valores plasmáticos de gastrina en ayunas. Si están elevados, se debe considerar la posibilidad de antro retenido o ZES (véase más adelante en este capítulo). La combinación de un análisis de secreción de ácido y de estimulación de secretina (véase más adelante) puede ayudar a realizar este diagnóstico diferencial. La vagotomía incompleta puede descartarse sólo con un análisis del ácido gástrico combinado con alimentación simulada. En esta prueba se mide la secreción de ácido gástrico mientras el paciente ve, huele y mastica una comida (sin tragarla). Con este estudio lo que se valora es la fase cefálica de la secreción gástrica, que está mediada por el neumogástrico. Un

incremento de la secreción de ácido gástrico como respuesta a la comida simulada es prueba de que el nervio neumogástrico está intacto.

El tratamiento médico con bloqueadores H_2 permitirá la cicatrización de las úlceras posoperatorias en 70 a 90% de los pacientes. La eficacia de los PPI no está completamente confirmada en este grupo de pacientes, aunque se pueden esperar tasas más altas de cicatrización que las obtenidas con los bloqueadores H_2. Tal vez sea necesario repetir la intervención quirúrgica (vagotomía completa, gastrectomía parcial) en un pequeño subgrupo de pacientes que no responden a un tratamiento médico intensivo.

Síndromes del asa aferente

Son posibles dos tipos de síndrome del asa aferente en los pacientes sometidos a resección gástrica parcial con anastomosis Billroth II. El más común es la proliferación bacteriana en el asa aferente a causa de la estasis. Los pacientes pueden experimentar dolor abdominal posprandial, distensión abdominal y diarrea, acompañados de malabsorción de grasas y de vitamina B_{12}. Los casos resistentes a los antibióticos pueden requerir la revisión quirúrgica del asa. El otro síndrome del asa aferente, menos común, puede presentarse con dolor abdominal intenso y distensión que aparece 20 a 60 min después de las comidas. El dolor con frecuencia se sigue de náuseas y vómitos de material con contenido biliar. Tanto el dolor como la distensión pueden mejorar con el vómito. Se piensa que la causa de este cuadro clínico es un drenaje incompleto de la bilis y de las secreciones pancreáticas del asa aferente, que está parcialmente obstruida. Los casos rebeldes a las medidas dietéticas deben tratarse con cirugía.

Síndrome de evacuación gástrica rápida

El síndrome de evacuación gástrica rápida consiste en una serie de signos y síntomas vasomotores y gastrointestinales, y ocurre en pacientes sometidos a vagotomía y drenaje (especialmente con las técnicas de Billroth). Existen dos fases de la evacuación gástrica rápida, la precoz y la tardía. La fase precoz tiene lugar de 15 a 30 min después de las comidas, y consiste en molestias abdominales de tipo cólico, náuseas, diarrea, eructos, taquicardia, palpitaciones, diaforesis, mareo ligero y, en raras ocasiones, síncope. Estos signos y síntomas se producen por el rápido vaciamiento de los contenidos gástricos hiperosmolares en el intestino delgado, lo que determina la salida de líquido hacia la luz intestinal, con contracción del volumen plasmático y distensión intestinal aguda. Se piensa que la liberación de hormonas gastrointestinales vasoactivas (polipéptido intestinal vasoactivo, neurotensina, motilina) también podría intervenir en este cuadro.

La fase tardía de la evacuación gástrica rápida se produce normalmente 90 min a 3 h después de las comidas. Durante esta fase predominan los síntomas vasomotores (mareo ligero, diaforesis, palpitaciones, taquicardia y síncope). Se cree que este componente de la evacuación gástrica rápida es secundario a la hipoglucemia producida por una liberación excesiva de insulina.

El síndrome de evacuación gástrica rápida es más llamativo después de las comidas ricas en

carbohidratos simples (especialmente sacarosa) y de gran osmolaridad. La ingestión de grandes cantidades de líquidos también puede contribuir a su aparición. Hasta 50% de los pacientes con vagotomía y drenaje pueden experimentar estos síntomas en alguna medida. Los signos y síntomas con frecuencia mejoran con el tiempo, aunque en 1% de los pacientes puede producirse un cuadro grave prolongado.

Las modificaciones dietéticas son la clave del tratamiento de los pacientes con síndrome de evacuación gástrica rápida. La ingestión de comidas en pequeña cantidad y muchas veces al día (seis), compuestas por carbohidratos simples, junto con la eliminación de los líquidos de las comidas, son las medidas más importantes. Este tratamiento dietético se complementa con antidiarreicos y anticolinérgicos. La goma guar y la pectina, que incrementan la viscosidad del contenido intraluminal, pueden ser beneficiosas en personas más sintomáticas. En el tratamiento de las fases tardías del vaciamiento rápido ha sido benéfica la acarbosa, un inhibidor de la glucosidasa alfa que retrasa la digestión de carbohidratos ingeridos. El análogo de la somatostatina octreótido también ha sido útil en los casos resistentes a la dieta. Este fármaco se administra por vía subcutánea (50 μg cada 8 h), ajustando la dosis en función de la respuesta clínica. Recientemente salió a la venta un preparado de acción prolongada, aunque todavía no se ha examinado su eficacia en el síndrome de evacuación gástrica rápida.

Diarrea posvagotomía

Hasta 10% de los pacientes pueden solicitar atención médica para el tratamiento de la diarrea posvagotomía. Esta complicación se observa con mayor frecuencia después de la vagotomía troncal. Los pacientes pueden quejarse de diarrea intermitente que suele ocurrir 1 o 2 h después de las comidas. En ocasiones, los síntomas son graves y constantes. El cuadro se debe a un trastorno de la motilidad producido por la interrupción de las fibras vagales que inervan el intestino. Otros factores pueden ser decremento de la absorción de nutrimentos (véase más adelante en este capítulo), mayor excreción de ácidos biliares y liberación de factores luminales que favorecen la secreción. La administración de difenoxilato o loperamida con frecuencia es útil para controlar los síntomas. También puede ser útil en los casos graves el agente quelante de sales biliares colestiramina. La inversión quirúrgica de un segmento de 10 cm de yeyuno reduce en grado considerable el número de deposiciones en un subgrupo de estos pacientes.

Gastropatía por reflujo biliar

Un subgrupo de los enfermos sometidos a gastrectomía parcial presenta un cuadro clínico consistente en dolor abdominal, saciedad precoz, náuseas y vómitos, y como único dato un eritema mucoso en el estómago restante. El estudio histológico de la mucosa gástrica revela una inflamación mínima, aunque con presencia de lesión en las células epiteliales. Este cuadro clínico se clasifica como gastropatía o gastritis por reflujo biliar o alcalino. Aunque se ha implicado al reflujo biliar como causa de este trastorno, su mecanismo es desconocido. Los fármacos procinéticos (cisaprida, 10 a 20 mg antes de las comidas y al acostarse) y la colestiramina han resultado

eficaces como tratamiento. La cisaprida puede causar arritmias cardíacas. Los síntomas graves y resistentes en ocasiones requieren la realización de una gammagrafía con ^{99m}Tc-HIDA para demostrar la presencia de reflujo, o una prueba de sobrecarga alcalina, en la que se infunde en el estómago NaOH 0.1 *N*, a fin de reproducir los síntomas del paciente. En los casos graves se ha utilizado una derivación quirúrgica de las secreciones pancreaticobiliares, para separarlas del estómago restante mediante una gastroyeyunostomía en Y de Roux utilizando un asa larga de Roux (de 50 a 60 cm). Los vómitos biliares mejoran, aunque pueden persistir la saciedad precoz y la distensión hasta en 50% de los casos.

Maldigestión y malabsorción

Se puede observar pérdida de peso hasta en 60% de los pacientes después de realizar una resección gástrica parcial. Un componente importante de este adelgazamiento es la disminución de la ingesta oral. Sin embargo, también puede desarrollarse esteatorrea leve. Las razones de la maldigestión o malabsorción son descenso de la síntesis de ácido gástrico, vaciamiento rápido del estómago, decremento de la dispersión de los alimentos en el estómago, menores concentración luminal de bilis y respuesta secretora pancreática a la ingesta, así como tránsito intestinal rápido.

Después de la gastrectomía parcial se puede observar descenso de los valores séricos de vitamina B_{12}. Esto generalmente no se debe a déficit de factor intrínseco (IF), dado que en la antrectomía se eliminan un número mínimo de células parietales (origen del IF). El decremento de la vitamina B_{12} puede deberse a que las bacterias en proliferación compiten por ella, o a que la hipoclorhidria impide separarla de la proteína a la que está unida.

La anemia ferropénica puede ser una consecuencia del trastorno de la absorción del hierro de la dieta en los pacientes con gastroyeyunostomía Billroth II. La absorción de sales de hierro es normal en estos individuos, por lo que es de esperar una respuesta favorable al aporte oral de suplementos férricos. En estos pacientes también puede desarrollarse un déficit de folato con anemia concomitante. Tal déficit suele ser secundario a decremento de la absorción o de la ingesta oral.

La malabsorción de vitamina D y calcio, que produce osteoporosis y osteomalacia, es frecuente después de gastrectomía parcial y gastroyeyunostomía (Billroth II). La osteomalacia puede ocurrir como complicación tardía hasta en 25% de los pacientes sometidos a gastrectomía parcial. Las fracturas óseas son el doble de frecuentes en los varones después de cirugía gástrica en comparación con la población testigo. Pueden pasar años antes de que la radiología demuestre el decremento de la densidad ósea. En los pacientes con osteomalacia es posible encontrar elevación de la fosfatasa alcalina, reducción del calcio sérico, dolor óseo y fracturas patológicas. La gran incidencia de estos trastornos en este subgrupo de pacientes justifica tratarlos con vitamina D y suplementos de calcio por tiempo indefinido. El tratamiento reviste especial importancia en las mujeres.

Adenocarcinoma de estómago

La incidencia de adenocarcinoma en el muñón gástrico se incrementa 15 años después de la resección. Algunos autores han descrito un aumento de cuatro o cinco veces en el cáncer gástrico 20 a 25 años después de la resección. Su patogenia no está clara, aunque pueden estar implicados reflujo alcalino, proliferación bacteriana e hipoclorhidria. La realización de una endoscopia cada dos años suele permitir detectar tumores quirúrgicamente tratables.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Síndrome de Zollinger-Ellison (ZES)

La enfermedad ulcerosa grave secundaria a hipersecreción de ácido gástrico a causa de liberación no regulada de gastrina a partir de un tumor endocrino de células distintas de las beta (gastrinoma) define los componentes del ZES. Inicialmente esta enfermedad se consideró una ulceración agresiva y rebelde en la que la gastrectomía total proporcionaba la única posibilidad de supervivencia a largo plazo. En la actualidad, el ZES se puede curar mediante resección quirúrgica hasta en 30% de los pacientes.

Epidemiología

La incidencia de ZES oscila entre 0.1 y 1% de los individuos que presentan úlcera péptica. Los varones la sufren con mayor frecuencia que las mujeres, y la mayoría de los pacientes se diagnostican entre los 30 y 50 años de edad. Los gastrinomas se clasifican como tumores esporádicos (los más frecuentes) y asociados a neoplasia endocrina múltiple (*multiple endocrine neoplasia*, MEN) de tipo I (véase más adelante).

Fisiopatología

La hipergastrinemia que se origina a partir de un tumor autónomo es la causa de las manifestaciones clínicas del ZES. La gastrina estimula la secreción de ácido a través de los receptores de gastrina presentes en las células parietales induciendo la liberación de histamina de las células enterocromafines. La gastrina también tiene una acción trófica sobre las células epiteliales gástricas. La hipergastrinemia de larga duración provoca un notable incremento de la secreción de ácido gástrico tanto por estimulación de las células parietales como por incremento de su masa celular. El aumento de la secreción de ácido gástrico da lugar a úlcera péptica, esofagitis erosiva y diarrea.

Distribución del tumor

Aunque los primeros estudios sugerían que la inmensa mayoría de los gastrinomas se producían en el páncreas, un significativo número de lesiones son extrapancreáticas. Alrededor de 80% de estos tumores se encuentran dentro del hipotético triángulo de los gastrinomas (confluencia de los conductos cístico y colédoco por arriba, unión de la segunda con la tercera porción del duodeno por abajo y unión del cuello y del cuerpo del páncreas medialmente). Los tumores duodenales constituyen las lesiones no pancreáticas más frecuentes; hasta 50% de los gastrinomas se

encuentran en esa zona. Otras localizaciones extrapancreáticas menos habituales son estómago, huesos, ovarios, corazón, hígado y ganglios linfáticos. Más de 60% de los tumores se consideran malignos, y de 30 a 50% de los pacientes presentan múltiples lesiones o enfermedad metastásica en el momento del diagnóstico. Histológicamente las células productoras de gastrina están bien diferenciadas y expresan marcadores típicos de las neoplasias endocrinas (cromogranina, enolasa neuroespecífica).

Manifestaciones clínicas

La hipersecreción de ácido gástrico es responsable de los signos y síntomas que se observan en los pacientes con ZES. La úlcera péptica es la manifestación clínica más frecuente, y ocurre en más de 90% de los pacientes con gastrinoma. La presentación inicial y la localización de la úlcera (bulbo duodenal) pueden ser indistinguibles de las propias de la úlcera péptica común. Las situaciones clínicas que deben hacer sospechar la presencia de un gastrinoma son las úlceras de localizaciones insólitas (segunda parte del duodeno y más abajo), las resistentes al tratamiento médico habitual, las que recidivan después de una cirugía reductora de la secreción ácida, las que presentan complicaciones evidentes (hemorragia, obstrucción y perforación), o las que ocurren en ausencia de *H. pylori* o ingestión de NSAID. Hay síntomas de origen esofágico hasta en dos tercios de los pacientes con ZES, con un espectro que oscila entre la esofagitis leve y la ulceración manifiesta con estenosis y mucosa de Barrett.

La diarrea es la siguiente manifestación clínica más común y ocurre hasta en 50% de los pacientes. Aunque a menudo se asocia a úlcera péptica, puede presentarse también de manera independiente. La etiología de la diarrea es multifactorial, y consecuencia de la notable sobrecarga de volumen del intestino delgado, de la inactivación de las enzimas pancreáticas por el ácido y de la lesión de la superficie del epitelio intestinal por el ácido. La lesión epitelial puede provocar maldigestión y malabsorción leves de nutrimentos. La diarrea tiene también un componente secretor producido por el efecto estimulador directo de la gastrina sobre los enterocitos o por la cosecreción de otras hormonas por el tumor, como el péptido intestinal vasoactivo.

Los gastrinomas se desarrollan en presencia del síndrome MEN I (cap. 329) en casi 25% de los pacientes. Este trastorno autosómico dominante afecta principalmente tres órganos: glándulas paratiroides (80 a 90%), páncreas (40 a 80%) e hipófisis (30 a 60%). El defecto genético en el MEN I está situado en el brazo largo del cromosoma 11 (11q11-q13). Dado el efecto estimulador del calcio sobre la secreción de gastrina, el hiperparatiroidismo y la hipercalcemia que se observan en los pacientes con MEN I pueden tener un efecto directo sobre la úlcera péptica. La resolución de la hipercalcemia mediante la paratiroidectomía reduce los valores de gastrina y la secreción de ácido gástrico en los pacientes con gastrinoma. Otra característica diferencial de los pacientes con ZES y MEN I es la mayor incidencia de tumores carcinoides gástricos (en comparación con los pacientes que presentan gastrinomas esporádicos). Los gastrinomas tienden a ser más pequeños, múltiples y localizados en las paredes del duodeno con mayor frecuencia que en los enfermos con ZES esporádico. El establecimiento del diagnóstico de MEN I es esencial no sólo desde el punto de

vista de proporcionar consejo genético al paciente y a su familia, sino también para recomendar un tratamiento quirúrgico apropiado.

Diagnóstico

El primer paso en la evaluación de un paciente en el que se sospecha un ZES es obtener un valor de gastrina en ayunas. En el cuadro 274-5 se muestra una lista de las posibles situaciones clínicas en las que debe sospecharse este diagnóstico. Las concentraciones de gastrina en ayunas suelen ser menores de 150 pg/ml. Prácticamente todos los pacientes con gastrinoma tienen un valor de gastrina >150 a 200 pg/ml. La determinación de la gastrina en ayunas debe repetirse para confirmar la sospecha clínica.

Cuadro 274-5. Situaciones en que es útil medir la gastrina sérica en ayunas

Úlceras múltiples
Úlceras en sitios poco comunes; cuadro que se acompaña de esofagitis intensa; úlceras refractarias al tratamiento, con recidivas frecuentes; en caso de no ingerir el sujeto NSAID o tener infección por *H. pylori*
Individuos con úlceras en espera de una operación
Antecedente familiar extenso de ulceropatía péptica
Lapso después de operar una úlcera recidivante
Hiperclorhidria basal
Diarrea o esteatorrea no explicadas
Hipercalcemia
Antecedente familiar de tumor de islotes pancreáticos, hipófisis o paratiroides
Pliegues gástricos o duodenales prominentes

Diversos cuadros pueden aumentar la gastrina en el sujeto en ayunas: hipoclorhidria o aclorhidria gástricas (las más frecuentes) con anemia perniciosa o sin ella; retención en el antro gástrico; hiperplasia de células G; obstrucción pilórica; insuficiencia renal; obstrucción masiva del yeyunoíleon y trastornos como artritis reumatoide, vitíligo, diabetes mellitus y feocromocitoma. El ácido gástrico inhibe por retroalimentación la liberación de gastrina. Por tanto, un descenso en la síntesis de ácido hará que la vía inhibitoria de retroalimentación no funcione, dando lugar a una hipergastrinemia neta. De este modo, los valores de gastrina estarán elevados en pacientes que toman fármacos antisecretorios para el tratamiento de la úlcera péptica y la dispepsia. La infección por *H. pylori* también puede producir hipergastrinemia.

El siguiente paso en el diagnóstico bioquímico del gastrinoma es valorar la secreción de ácido. Si se observa un decremento de ésta no es necesario hacer nada más. Por el contrario, un valor normal o elevado implica la necesidad de pruebas adicionales. El análisis del ácido gástrico se realiza colocando una sonda nasogástrica en el estómago y obteniendo muestras con intervalos de 15 min durante 1 h en el estado no estimulado o basal (BAO), y a continuación después de administrar pentagastrina por vía intravenosa (MAO). Hasta 90% de los pacientes con gastrinoma tienen BAO

≥15 meq/h (normal <4 meq/h). Hasta 12% de los pacientes con úlcera péptica común presentarán niveles comparables de secreción ácida. Una relación BAO/MAO >0.6 es muy sugerente de ZES, mientras que la relación <0.6 no excluye el diagnóstico. No se distribuye ya la pentagastrina en Estados Unidos, de modo que es casi imposible medir la MAO. Si no se cuenta con alguna técnica para medir la secreción de ácido gástrico, el pH basal ≥3 del estómago descarta prácticamente la presencia de un gastrinoma.

Las pruebas de inducción de gastrina se han desarrollado para intentar distinguir las diferentes causas de hipergastrinemia, y son especialmente útiles en los pacientes con estudios secretores de ácido indeterminados. Estas pruebas son la de estimulación de secretina, el estudio de infusión de calcio y una prueba de comida normalizada. En cada una de ellas el paciente en ayunas tiene colocado un catéter intravenoso permanente para obtener muestras de sangre seriadas y otra vía para la infusión de secretina o calcio. El paciente recibe secretina (bolo intravenoso de 2 μg/kg) o calcio (gluconato cálcico, 5mg/kg de peso corporal en 3 h), o se le da de comer. Entonces se extrae sangre a intervalos previamente determinados (10 y 1 min antes y a los 2, 5, 10, 15, 20 y 30 min después de la inyección de secretina, y a intervalos de 30 min durante la infusión de calcio). La prueba de inducción de gastrina más sensible y específica para el diagnóstico del gastrinoma es el estudio de secretina. Un incremento de la gastrina ≥200 pg en los 15 min siguientes a la inyección de secretina tiene sensibilidad y especificidad >90% para el ZES. El estudio de infusión de calcio es menos sensible y específico que la prueba de secretina, y se observa un incremento de más de 400 pg/ml en casi 80% de los pacientes con gastrinoma. Su menor exactitud, y el hecho de que es un estudio más engorroso con mayor riesgo de efectos secundarios, hace de la infusión de calcio una prueba menos útil, y por tanto rara vez se aplica. En algunas ocasiones es posible observar incremento del BAO e hipergastrinemia en un paciente en el que alguna vez se diagnosticó hiperplasia o hiperfunción de las células G. Este conjunto de datos puede deberse a la presencia de *H. pylori*. La prueba de comida normalizada se diseñó para ayudar al diagnóstico de hiperactividad relacionada con las células G, al observar un incremento impresionante de la gastrina después de la ingestión de esa comida (>200%). Esta prueba no es útil para distinguir entre hiperfunción de las células G y síndrome de Zollinger-Ellison (ZES).

Localización del tumor

Una vez que se ha confirmado el diagnóstico bioquímico de gastrinoma es necesario localizar el tumor. Se han utilizado múltiples estudios de imagen en un esfuerzo por mejorar la capacidad de detección del tumor (cuadro 274-6). La amplia gama de sensibilidades se debe a las variables tasas de éxito alcanzadas por los diferentes grupos de investigadores. La ecografía endoscópica (*endoscopic ultrasound*, EUS) permite obtener imágenes del páncreas con gran resolución (<5 mm). Esta técnica es especialmente útil para excluir tumores pequeños localizados en el páncreas y para valorar la presencia de los ganglios linfáticos circundantes y la existencia de afección vascular. Diversos tipos de tumores endocrinos expresan receptores de superficie para la somatostatina. Esto permite localizar los gastrinomas midiendo la captación de un análogo estable de la somatostatina,

el ^{111}In-pentreótido (*octreoscan*), que tiene sensibilidad y especificidad >75 por ciento.

Cuadro 274-6. Sensibilidad de los estudios de imagen en el síndrome de Zollinger-Ellison

	Sensibilidad, %	
Estudio	**Gastrinoma primario**	**Gastrinoma metastásico**
Ecografía	21-28	14
CT	35-59	35-72
Angiografía selectiva	35-68	33-86
Muestra de vena portal	70-90	No disponible
SASI	55-78	41
MRI	30-60	71
Gammagrafía con octreótido	67-86	80-100
EUS	80-100	No disponible

Nota: CT, tomografía computadorizada (*computed tomography*); SASI, inyección arterial selectiva de secretina (*selective arterial secretin injection*); MRI, resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*); gammagrafía con octreótido, exploración con pentreótido marcado con indio-111; EUS, ecografía endoscópica.

Hasta 50% de los pacientes presentan enfermedad metastásica en el momento del diagnóstico. El éxito en el control de la hipersecreción de ácido gástrico ha cambiado el énfasis del tratamiento a conseguir la curación mediante la cirugía. La detección del tumor primario y la exclusión de enfermedad metastásica son esenciales ante este cambio en el objetivo terapéutico. Una vez que se ha confirmado el diagnóstico bioquímico, se debe realizar en primer término una tomografía computadorizada abdominal, resonancia magnética o gammagrafía con octreótido (cuando esté disponible) para excluir la presencia de metástasis. Una vez descartada la enfermedad metastásica, un cirujano endocrino experimentado puede optar por hacer una laparotomía exploradora con ecografía intraoperatoria o transiluminación. En otros centros se realiza antes de la cirugía un examen cuidadoso del área peripancreática mediante una EUS, junto con una exploración endoscópica del duodeno para detectar tumores primarios. La inyección arterial selectiva de secretina (SASI) puede ser un complemento diagnóstico útil para localizar los tumores en algunos pacientes.

Tratamiento

El tratamiento de los tumores endocrinos funcionales está dirigido al alivio de los signos y síntomas relacionados con la sobreproducción hormonal, a la resección curativa del tumor y a intentar controlar el crecimiento de la enfermedad metastásica.

Los PPI son el tratamiento de elección y han disminuido la necesidad de realizar gastrectomías totales. Las dosis iniciales de omeprazol o lansoprazol deben ser del orden de 60 mg/día. Estas

dosis se pueden ajustar para conseguir una BAO <10 meq/h (con el nivel más bajo del fármaco) en pacientes no operados, y hasta <5 meq/h en individuos sometidos previamente a cirugía para reducir la secreción ácida. Aunque el análogo de la somatostatina tiene efectos inhibidores sobre la liberación de gastrina de los tumores con receptores, e inhibe hasta cierto punto la secreción de ácido gástrico, los PPI tienen la ventaja de reducir con mayor intensidad la actividad de las células parietales.

El objetivo último de la cirugía debe ser lograr una curación definitiva. El mejor conocimiento de la distribución del tumor ha llevado a conseguir una tasa de supervivencia sin enfermedad a los 10 años de hasta 34% en los pacientes con gastrinomas esporádicos tratados con cirugía. Un resultado positivo depende en buena medida de la experiencia del equipo quirúrgico que trate estos raros tumores. El tratamiento quirúrgico de los pacientes con gastrinoma y MEN I sigue siendo motivo de controversia por la dificultad en conseguir que estos pacientes queden libres de enfermedad con la cirugía. Al contrario de los prometedores resultados posoperatorios que se obtienen en los pacientes con enfermedad esporádica, sólo 6% de los pacientes con MEN I están libres de enfermedad a los cinco años de la intervención. Algunos grupos han sugerido que tan sólo se operen los pacientes con estudios diagnósticos que demuestren la presencia de una lesión no metastásica claramente identificable. Otros autores defienden una estrategia más drástica, según la cual todos los pacientes sin metástasis hepáticas deben ser explorados, y hay que resecar todos los tumores que se detecten en el duodeno; luego se realiza enucleación de las lesiones de la cabeza pancreática, con pancreatectomía distal. Los resultados de estas dos estrategias no están claramente definidos.

El tratamiento de los tumores endocrinos metastásicos sigue siendo en general insatisfactorio; los gastrinomas no son una excepción. Un gran número de estrategias terapéuticas, como quimioterapia (con estreptozotocina, 5-fluorouracilo y doxorrubicina), IFN-α y embolización de la arteria hepática producen toxicosis considerable sin conseguir mejorías importantes de la supervivencia global. Se ha utilizado el pentreótido marcado con ^{111}In para tratar las metástasis de tumores neuroendocrinos, pero en este terreno se necesitan más investigaciones. Los procedimientos quirúrgicos incluyen la reducción del volumen por cirugía y el trasplante de hígado para metástasis hepáticas que también han producido beneficio limitado. Por lo tanto, el reconocimiento y cirugía tempranos son las únicas opciones de curar la enfermedad.

Las tasas de supervivencia a los cinco y 10 años de los pacientes con gastrinoma son de 62 a 75% y 47 a 53%, respectivamente. Los individuos en los que es posible resecar todo el tumor, o en los que la laparotomía es negativa, tienen tasas de supervivencia a los cinco y 10 años superiores al 90%. Los pacientes en los que se realiza una resección incompleta del tumor tienen supervivencia a los cinco y 10 años de 43 y 25%, respectivamente, mientras que los que presentan metástasis hepáticas muestran supervivencia menor de 20% a los cinco años. Los indicadores pronósticos favorables son localización de los tumores primitivos en la pared duodenal, tumores aislados de los ganglios linfáticos y tumores indetectables en la exploración quirúrgica. El pronóstico es insatisfactorio en personas cuya enfermedad ha durado menor tiempo, en casos de valores mayores

de gastrina (>10 000 pg/ml), si hay grandes tumores primarios en páncreas (más de 3 cm de diámetro), si ha habido siembra metastásica en ganglios linfáticos, hígado y huesos, y en el síndrome de Cushing. La proliferación y crecimiento rápido de las metástasis en el hígado también es un signo que anticipa un resultado insatisfactorio.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lesión de la mucosa relacionada con estrés

Los pacientes que sufren choque, sepsis, quemaduras masivas, traumatismos graves o traumatismos craneales pueden experimentar alteraciones erosivas agudas de la mucosa gástrica o úlceras manifiestas con hemorragia. Denominadas úlceras o gastritis de estrés, estas lesiones se observan más a menudo en las porciones del estómago productoras de ácido (fondo y cuerpo). La presentación más común es la hemorragia digestiva, que suele ser mínima, pero que puede llegar a amenazar la vida del paciente. La insuficiencia respiratoria que exige ventilación mecánica y la coagulopatía subyacente son factores de riesgo de hemorragia, que tiende a ocurrir entre 48 y 72 h después de la lesión o agresión aguda.

Histológicamente, las lesiones por estrés no contienen inflamación o *H. pylori*, de modo que el término "gastritis" es incorrecto. Aunque es posible observar un incremento de la secreción de ácido gástrico en los pacientes con úlceras por estrés luego de traumatismos craneales (úlcera de Cushing) y quemaduras graves (úlcera de Curling), la isquemia mucosa y la rotura de las barreras protectoras normales del estómago son otros elementos patógenos importantes. El ácido debe contribuir a la lesión dado el significativo descenso de la frecuencia de hemorragias que se observa cuando se utilizan de manera profiláctica inhibidores del ácido gástrico para la gastritis por estrés.

La mejora del tratamiento general de los pacientes ingresados en las unidades de cuidados intensivos ha producido un descenso significativo de la incidencia de hemorragias digestivas secundarias a úlceras por estrés. El descenso estimado de las hemorragias es de 20 a 30% a menos de 5%. Esta mejora ha generado cierto debate en torno a la necesidad del tratamiento profiláctico. Los limitados beneficios de los tratamientos médico (endoscopia, angiografía) y quirúrgico en un paciente que presenta una hemorragia que puede producir afección hemodinámica asociada a gastritis o úlcera por estrés hacen necesario el empleo de medidas preventivas en los pacientes de alto riesgo (con ventilación mecánica, coagulopatía, fallo multiorgánico o quemaduras graves). El mantenimiento del pH gástrico por encima de 3.5 mediante la infusión continua de bloqueadores H_2 o antiácidos en forma líquida administrados cada 2 a 3 h son opciones viables. También ha tenido éxito la administración de jarabe de sucralfato (1 g cada 4 a 6 h). Si a pesar de estas medidas se produce la hemorragia, las opciones terapéuticas son endoscopia, vasopresina por vía intraarterial o embolización. Si todas fracasan se debe considerar la intervención quirúrgica. Aunque es posible realizar vagotomía y antrectomía, la mejor estrategia sería una gastrectomía total, que en este

contexto tiene mortalidad muy alta.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical
Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system
The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Gastritis

El término *gastritis* debe reservarse para la inflamación histológicamente demostrada de la mucosa gástrica. La gastritis no es el eritema mucoso que se observa durante la endoscopia ni es intercambiable con el término "dispepsia". Los factores etiológicos que provocan la gastritis son múltiples y heterogéneos. La gastritis se ha clasificado sobre la base de su cronología (aguda o crónica), sus características histológicas y su distribución anatómica o mecanismo patógeno propuesto (cuadro 274-7).

Cuadro 274-7. Clasificación de las gastritis
I. Gastritis aguda
A. Infección aguda por *H. pylori*
B. Otras gastritis infecciosas agudas
1. Bacteriana (aparte de *H. pylori*)
2. *Helicobacter helmanni*
3. Flegmonosa
4. Micobacterias
5. Sífilis
6. Víricas
7. Parasitarias
8. Fúngicas
II. Gastritis atrófica crónica
A. Tipo A: autoinmunitaria, predominante en el cuerpo
B. Tipo B: relacionada con *H. pylori*, predominante en el antro
C. Indeterminada
III. Formas poco frecuentes de gastritis
A. Linfocítica
B. Eosinófila
C. Enfermedad de Crohn

D. Sarcoidosis
E. Gastritis granulomatosa aislada

La correlación entre los datos histológicos de la gastritis, el cuadro clínico de dolor abdominal o dispepsia y los datos endoscópicos en la inspección de la mucosa gástrica es escasa. Por tanto, no se puede hablar de manifestaciones clínicas típicas de gastritis.

Gastritis aguda

Las causas más frecuentes de gastritis aguda son infecciosas. La infección aguda por *H. pylori* induce gastritis; sin embargo, la gastritis aguda de esta etiología no ha sido estudiada extensamente. Se describe como un cuadro de presentación brusca en forma de dolor epigástrico, náuseas y vómitos, y los limitados estudios histológicos de la mucosa disponibles demuestran un intenso infiltrado de neutrófilos con edema e hiperemia. Si no se trata, el cuadro avanzará a gastritis crónica. Después de la infección aguda por *H. pylori* se puede producir una hipoclorhidria que dure más de un año.

El medio gástrico intensamente ácido puede ser una de las razones por las cuales los procesos infecciosos del estómago son raros. Una infección bacteriana del estómago o gastritis flemonosa es un trastorno raro, aunque potencialmente letal, que se caracteriza por infiltrados inflamatorios agudos intensos y difusos en toda la pared del estómago, en ocasiones acompañados de necrosis. Los pacientes que la presentan con mayor frecuencia son ancianos, alcohólicos y enfermos con SIDA. Las posibles causas yatrógenas son polipectomía e inyección de tinta china en la mucosa. Los microorganismos asociados con esta entidad son estreptococos, estafilococos, *Escherichia coli, Proteus* y *Haemophilus*. El fracaso de las medidas de sostén y del tratamiento antibiótico puede hacer necesaria una gastrectomía.

Otros tipos de gastritis infecciosa se presentan en pacientes inmunodeprimidos, como los enfermos con SIDA, que pueden presentar gastritis por herpes simple o CMV. En este último caso se observan inclusiones intranucleares en el estudio histológico.

Gastritis crónica

La gastritis crónica se identifica histológicamente por un infiltrado celular inflamatorio formado sobre todo por linfocitos y células plasmáticas, con muy escasos neutrófilos. La inflamación suele distribuirse en placas, y afecta inicialmente las porciones superficial y glandular de la mucosa gástrica. A veces el cuadro avanza a una destrucción glandular más grave, con atrofia y metaplasia. La gastritis crónica se ha clasificado en función de sus características histológicas: cambios atróficos superficiales y atrofia gástrica.

La fase precoz de la gastritis crónica es la *gastritis superficial*. Los cambios inflamatorios se limitan a la lámina propia de la mucosa, con edema e infiltrados celulares que separan las glándulas gástricas intactas. Otros datos son disminución del moco en las células mucosas y de figuras mitóticas en las células glandulares. La siguiente etapa es la *gastritis atrófica*. El infiltrado

inflamatorio profundiza en la mucosa, con distorsión y destrucción progresivas de las glándulas. La etapa final de la gastritis crónica es la *atrofia gástrica*. Se pierden las estructuras glandulares y el infiltrado inflamatorio es escaso. Endoscópicamente, la mucosa es muy fina, lo que permite visualizar con claridad los vasos sanguíneos subyacentes.

Las glándulas gástricas pueden sufrir una transformación morfológica en la gastritis crónica. La metaplasia intestinal señala la conversión de las glándulas gástricas a un fenotipo de intestino delgado, con glándulas mucosas intestinales que contienen células caliciformes (en copa). Estos cambios metaplásicos pueden variar en cuanto a su distribución, de placas a una extensa afección del estómago. La metaplasia intestinal es un importante factor predisponente para cáncer de estómago (cap. 77).

La gastritis crónica también se clasifica con base en la localización predominante. El tipo A se refiere a la forma principal en el cuerpo (autoinmunitaria), mientras que el tipo B es la forma de predominio antral (relacionada con *H. pylori*). Esta clasificación es artificial, dada la dificultad para distinguir estas dos entidades. Se ha utilizado el término *gastritis AB* para describir un cuadro mixto que afecta el antro y el cuerpo gástricos.

Gastritis de tipo A

La forma menos común de los dos tipos de gastritis afecta principalmente al fondo y el cuerpo, respetando el antro. Tradicionalmente esta forma de gastritis es la que se ha asociado con la anemia perniciosa (cap. 92) en presencia de anticuerpos circulantes contra células parietales y factor intrínseco; por tanto, se denomina también *gastritis autoinmunitaria.* La infección por *H. pylori* puede provocar una gastritis de distribución similar. Las características del cuadro autoinmunitario no están siempre presentes.

Los anticuerpos contra las células parietales se han detectado en más de 90% de los pacientes con anemia perniciosa, y hasta en 50% de los pacientes con gastritis de tipo A. Los anticuerpos anticélulas parietales están dirigidos contra la H^+,K^+-ATPasa. Las células T también están implicadas en la lesión de esta forma de gastritis.

Los anticuerpos contra células parietales y la gastritis atrófica se observan en los familiares de los pacientes con anemia perniciosa. Estos autoanticuerpos están presentes en 20% de los individuos de más de 60 años y en casi 20% de los pacientes con vitíligo y enfermedad de Addison. Alrededor de la mitad de los pacientes con anemia perniciosa presentan anticuerpos contra antígenos tiroideos, y alrededor de 30% de los casos de enfermedad tiroidea presentan anticuerpos circulantes anticélulas parietales. Los anticuerpos antifactor intrínseco son más específicos que los anteriores para la gastritis de tipo A y están presentes en casi 40% de los pacientes con anemia perniciosa. Otra característica que apoya la hipótesis de que esta gastritis es de origen autoinmunitario es la gran incidencia de los haplotipos específicos de histocompatibilidad familiar, como el antígeno leucocítico humano (*human leukocyte antigen*, HLA) B8 y el DR3.

En esta forma de gastritis el objetivo preferente es la glándula gástrica que contiene las células

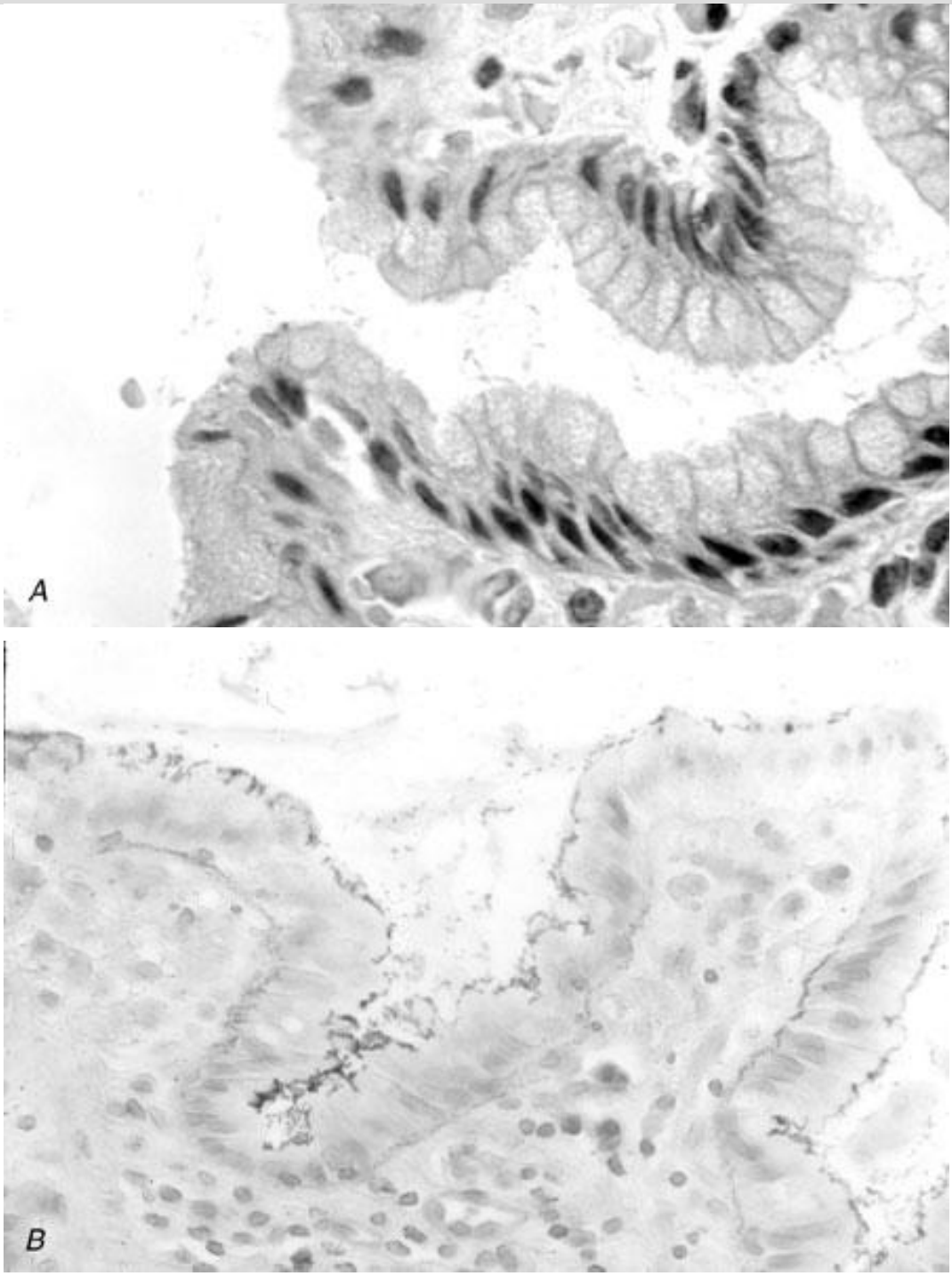
parietales, lo que ocasiona aclorhidria. Las células parietales son el origen del factor intrínseco, cuya falta produce déficit de vitamina B_{12} y sus secuelas (anemia megaloblástica, disfunción neurológica).

El ácido gástrico tiene un importante cometido para inhibir por retroalimentación la liberación de gastrina de las células G. La aclorhidria, junto con el hecho de que la mucosa antral (donde se localizan las células G) está relativamente respetada en esta enfermedad, ocasiona hipergastrinemia. Los valores de gastrina pueden estar muy elevados (>500 pg/ml) en los pacientes con anemia perniciosa. La hiperplasia de las células enterocromafines, con desarrollo evidente de tumores carcinoides gástricos, puede ser otra consecuencia de los efectos tróficos de la gastrina. El cometido de la gastrina en el desarrollo de los tumores carcinoides es confirmado por el hecho de que la antrectomía provoca la regresión de estas lesiones. La hipergastrinemia con aclorhidria se puede observar también en la gastritis de tipo A no asociada a anemia perniciosa.

Gastritis de tipo B

La gastritis de tipo B, o de predominio antral, es la forma más frecuente de gastritis crónica. Se debe a infección por *H. pylori.* Aunque se ha descrito como "de predominio antral", probablemente esta denominación es errónea, ya que hay diversos estudios que demuestran el avance de la inflamación hacia el cuerpo y el fondo en los individuos infectados. La conversión a una pangastritis depende del tiempo; se estima que se precisan de 15 a 20 años. Esta forma de gastritis se incrementa con la edad y está presente hasta en 100% de las personas de más de 70 años. La histología mejora después de erradicar *H. pylori*. El número de microorganismos de esta especie presentes disminuye de manera impresionante con el avance a atrofia gástrica, y el grado de inflamación se corresponde con la cuantía de estos microorganismos. Al principio, cuando los datos son predominantemente antrales, la cantidad de *H. pylori* es máxima, y se observa un denso infiltrado inflamatorio crónico en la lámina propia, acompañado de infiltración celular epitelial con leucocitos polimorfonucleares (fig. 274-12).

FIGURA 274-12.



Gastritis crónica y microorganismos *Helicobacter pylori. A.* Tinción de hematoxilina y eosina de mucosa gástrica que muestra las células foveolares superficiales, el moco adherente y formas bacilares salpicadas en el moco. *B.* Tinción de plata de Steiner de la mucosa gástrica superficial, que muestra abundantes microorganismos teñidos de negro formando una capa sobre la porción apical del epitelio superficial. Obsérvese que no hay invasión del tejido. [Cortesía de *James M. Crawford, M.D, Ph.D. Reimpreso con autorización de JM Crawford, en V Kumar et al (eds): Basic Pathology, Philadelphia, Saunders, 1997.*]

La gastritis atrófica multifocal y la atrofia gástrica con aparición posterior de metaplasias, se han observado en las gastritis crónicas inducidas por *H. pylori*. Esto puede finalmente inducir el desarrollo de un adenocarcinoma gástrico (fig. 274-8; cap. 77). La infección por *H. pylori* se considera ahora un factor de riesgo independiente para el cáncer de estómago. Los estudios epidemiológicos realizados en todo el mundo han demostrado una incidencia más alta de infección por *H. pylori* en los pacientes con adenocarcinoma de estómago en comparación con los testigos. La seropositividad para *H. pylori* se asocia con un incremento del riesgo de sufrir cáncer de estómago

de tres a seis veces. Este riesgo puede ser de hasta nueve veces después de tener en cuenta la falta de exactitud de la prueba serológica en los ancianos. El mecanismo por el que la infección por *H. pylori* produce el cáncer es desconocido. No obstante, no se recomienda erradicar *H. pylori* como medida preventiva general del cáncer de estómago.

La infección por *H. pylori* se asocia también con el desarrollo de linfoma MALT gástrico, que es un linfoma B de bajo grado (cap. 97). La estimulación crónica de las células T provocada por la infección favorece la síntesis de citocinas que propician el crecimiento del tumor de células B. Éste sigue dependiendo de la presencia de *H. pylori*, de tal modo que la erradicación del patógeno se asocia muchas veces con la regresión completa del tumor. Esta última puede tardar más de un año después de tratar la infección. Estos pacientes deben ser vigilados mediante EUS cada dos o tres meses. Si el tumor se estabiliza o disminuye de tamaño no es necesario ningún otro tratamiento. Si crece, puede haberse transformado en un linfoma B de gran malignidad, y en ese caso, pierde la respuesta a la erradicación de *H. pylori*.

Tratamiento

El tratamiento de la gastritis crónica está dirigido a sus secuelas y no a la inflamación subyacente. A los pacientes con anemia perniciosa es necesario administrarles suplementos parenterales de vitamina B_{12} a largo plazo. No se recomienda erradicar de forma sistemática *H. pylori* a menos que exista una úlcera péptica o un linfoma MALT de escasa malignidad.

Otras formas de gastritis

La gastritis linfocítica se caracteriza histológicamente por una intensa infiltración del epitelio superficial por linfocitos. El proceso infiltrativo se localiza principalmente en el cuerpo del estómago y está formado por células T maduras y plasmocitos. La etiología de esta forma de gastritis crónica es desconocida. Se ha descrito en pacientes con esprue celíaco, aunque se desconoce si existe un factor común asociado a ambas entidades. La gastritis linfocítica no es sugerida por ningún síntoma específico. Algunos pacientes presentan engrosamiento de los pliegues en la endoscopia. Éstos con frecuencia están recubiertos de pequeños nódulos que contienen una depresión o erosión central; esta forma de enfermedad se denomina *gastritis varioliforme*. Es probable que *H. pylori* no tenga una participación importante en la gastritis linfocítica. El tratamiento con glucocorticoides o con cromoglicato sódico ha obtenido resultados poco claros.

Un rasgo característico de la *gastritis eosinófila* es la intensa infiltración por eosinófilos de cualquier capa del estómago (mucosa, muscularis propia y serosa). Los individuos afectados con frecuencia presentan además eosinofilia circulante y manifestaciones clínicas de alergia generalizada. La afección puede oscilar entre enfermedad gástrica aislada y gastroenteritis eosinófila difusa. Predomina la afección antral, en cuyo caso se observan en la endoscopia prominentes pliegues edematosos, que pueden provocar obstrucción del orificio de salida. Los pacientes pueden buscar atención a causa de molestias epigástricas, náuseas y vómitos. El tratamiento con glucocorticoides ha resultado útil.

Diversas enfermedades generales pueden asociarse a *gastritis granulomatosa*. La afección del estómago se ha observado en la enfermedad de Crohn, y puede variar desde infiltrados granulomatosos que sólo se observan en las biopsias gástricas a ulceración manifiesta con formación de estenosis. La enfermedad de Crohn gástrica suele asociarse a enfermedad del intestino delgado. Diversas infecciones raras pueden ocasionar gastritis granulomatosa, como histoplasmosis, candidosis, sífilis y tuberculosis. Otras causas raras de esta forma de gastritis son sarcoidosis, gastritis granulomatosa idiopática y gránulos eosinófilos que afectan al estómago. Establecer el agente etiológico específico de esta forma de gastritis puede resultar difícil, y en ocasiones es necesario hacer endoscopias repetidas con biopsia y citología. Algunas veces incluso se requiere una biopsia quirúrgica de todo el grosor de la pared del estómago para excluir la presencia de un tumor maligno.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Enfermedad de Ménétrier

La enfermedad de Ménétrier es una rara entidad que se caracteriza por la presencia de pliegues mucosos gástricos largos y tortuosos. El diagnóstico diferencial debe hacerse con ZES, tumores malignos, causas infecciosas (citomegalovirus [CMV], histoplasmosis, sífilis) y trastornos infiltrativos como la sarcoidosis. Los pliegues mucosos de la enfermedad de Ménétrier con frecuencia son más prominentes en el cuerpo y en el fondo. Histológicamente se observa hiperplasia foveolar masiva (hiperplasia de las células de superficie y de las mucosas glandulares), que reemplazan a gran parte de las células principales y parietales. Esta hiperplasia es la responsable de la hipertrofia de pliegues. Las fosas de las glándulas gástricas se alargan y pueden hacerse extremadamente tortuosas. Aunque la lámina propia puede contener un infiltrado inflamatorio crónico leve, la enfermedad de Ménétrier no se considera una forma de gastritis. La etiología de este raro cuadro clínico es desconocida. Puede estar implicada en el proceso la sobreexpresión de factores de crecimiento, como el factor transformador del crecimiento alfa.

Algunas veces los pacientes con enfermedad de Ménétrier presentan dolor epigástrico acompañado de náuseas, vómitos, anorexia y pérdida de peso. Ocasionalmente ocurre hemorragia digestiva, aunque el sangrado evidente es raro, y cuando existe, se debe a erosiones superficiales de la mucosa. Entre 20 y 100% de los pacientes (dependiendo del momento de la presentación) terminan padeciendo una gastropatía con pérdida de proteínas acompañada de hipoalbuminemia y de edema. La secreción de ácido gástrico generalmente está reducida o ausente a causa de la sustitución de las células parietales. Los grandes pliegues gástricos son fácilmente detectables por técnicas radiológicas (papilla de bario) o endoscópicas. Es necesario realizar una endoscopia con biopsia profunda de la mucosa (y citología) para establecer el diagnóstico y excluir otras entidades que pueden presentar un aspecto similar. Una biopsia que no resulte diagnóstica exige obtener una biopsia quirúrgica de todo el grosor de la pared del estómago para excluir un tumor maligno.

Tratamiento

El tratamiento médico con anticolinérgicos, prostaglandinas, PPI, prednisona y antagonistas de los receptores H_2 ha obtenido resultados variables. Los anticolinérgicos disminuyen la pérdida de proteínas. A los pacientes que presentan hipoalbuminemia es necesario recomendarles una dieta rica en proteínas para sustituir las que se pierden. Las úlceras se tratan de la manera habitual. Cuando la enfermedad es grave y la pérdida de proteínas es persistente e intensa se requiere una

gastrectomía total. Algunos autores realizan una gastrectomía subtotal, que se puede asociar con morbilidad y mortalidad más altas a causa de la dificultad para obtener una anastomosis permeable y duradera entre los tejidos normales y los hiperplásicos.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Nota de agradecimiento

El autor agradece la aportación de material a este capítulo de los Dres. Lawrence Friedman y Walter Peterson de su capítulo sobre el mismo tema de la 14a. edición de Harrison.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Agreus L, Talley NJ: Dyspepsia: Current understanding and management. Annu Rev Med 49:475, 1997

Anderson MA et al: Endoscopic ultrasound is highly accurate and directs management in patients with neuroendocrine tumors of the pancreas. Am J Gastroenterol 95:2271, 2000 [PMID: 11007228]

Berardi RR, Welage LS: Proton-pump inhibitors in acid-related diseases. Am J Health Syst Pharm 55:2249, 1998

Bombardier C et al: VIGOR Study Group. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. N Engl J Med 343:1520, 2000 [PMID: 11087881]

Brown LF, Wilson DE: Gastroduodenal ulcers: Causes, diagnosis, prevention and treatment. Comp Ther 25:30, 1999 [PMID: 9987590]

Catella-Lawson F et al: Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. N Engl J Med 345:1809, 2001 [PMID: 11752357]

Chan FK et al: Preventing recurrent upper gastrointestinal bleeding in patients with *Helicobacter pylori* infection who are taking low-dose aspirin or naproxen. N Engl J Med 344:967, 2001 [PMID: 11274623]

Chan FK et al: Randomised trial of eradication of *Helicobacter pylori* before non-steroidal anti-inflammatory drug therapy to prevent peptic ulcers. Lancet 350:975, 1997 [PMID: 9329511]

Chan FKL, Leung WK et al: Celecoxib versus diclofenac and omeprazole in reducing the risk of recurrent ulcer bleeding in patients with arthritis. N Engl J Med 347:2104, 2002 [PMID: 12501222]

Chan FKL, Leung WK: Peptic-ulcer disease. Lancet 360:933, 2002 [PMID: 12354485]

Elliot SN, Wallace JL: Nitric oxide: A regulator of mucosal defense and injury. J Gastroenterol 33:792, 1998

Feldman RA et al: Epidemiology of *Helicobacter pylori*: Acquisition, transmission, population prevalence and disease-to-infection ratio. Br Med Bull 54:39, 1998 [PMID: 9604429]

FitzGerald GA, Patrono C: The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. N Engl J Med 345:433, 2001 [PMID: 11496855]

Freston JW et al: Safety profile of lansoprazole: The US clinical trial experience. Drug Saf 20:195, 1999 [PMID: 10082075]

Gibril F et al: Prospective study of the natural history of gastrinoma in patients with MEN1: Definition of an aggressive and a nonaggressive form. J Clin Endocrinol Metab 86:5282, 2001 [PMID: 11701693]

Gibril F et al: Specificity of somatostatin receptor scintigraphy: A prospective study and effects of false-positive localization on management in patients with gastrinomas. J Nucl Med 40:554, 1999

Graham D et al: Primary amino-bisphosphonates: a new class of gastrotoxic drugs—comparison of alendronate and aspirin. Am J Gastroenterol 92:1322, 1997 [PMID: 9260798]

Graham DY et al: New treatment for peptic ulcer disease. Postgrad Med 105:239, 1999

Graham DY et al: Recognizing peptic ulcer disease. Keys to clinical and laboratory diagnosis. Postgrad Med 105:113, 1999 [PMID: 10086037]

Haris AW et al: Recurrence of duodenal ulcer after *Helicobacter pylori* eradication is related to high acid output. Aliment Pharmacol Ther 11:331, 1997

Hawkey CJ et al: Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. N Engl J Med 338:727, 1997

Hood HM et al: Screening for *Helicobacter pylori* and nonsteroidal anti-inflammatory drug use in medicare patients hospitalized with peptic ulcer disease. Arch Intern Med 159:149, 1999 [PMID: 9927097]

Jones MK et al: Gastrointestinal mucosa regeneration: Role of growth factors. Front Biosci 4:D303, 1999

Kalantar J et al: Chronic gastritis and nonulcer dyspepsia. Curr Top Microbiol Immunol 241:31, 1999 [PMID: 10087655]

Karges W et al: Concepts for screening and diagnostic follow-up in multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). Exp Clin Endocrinol Diabetes 108:334, 2000 [PMID: 10989951]

Kelly DJ: The physiology and metabolism of the human gastric pathogen *Helicobacter pylori*. Adv Microb Physiol 40:137, 1998 [PMID: 9889978]

Lai KC et al: Lansoprazole for the prevention of recurrences of ulcer complications from long-term low-dose aspirin use. N Engl J Med 346:2033, 2002 [PMID: 12087138]

Laine L: Approaches to nonsteroidal anti-inflammatory drug use in the high-risk patient. Gastroenterology 120:594, 2001 [PMID: 11179238]

Laine L: Gastrointestinal effects of NSAIDs and coxibs. J Pain Symptom Manage 25 (suppl 2):532, 2003

Lanas A et al: Objective evidence of aspirin use in both ulcer and nonulcer upper and lower gastrointestinal bleeding. Gastroenterology 103:862, 1998

Lanza FL: A guideline for the treatment and prevention of NSAID-induced uclers. Am J Gastroenterol 93:2037, 1998 [PMID: 9820370]

Lee A: The *Helicobacter pylori* genome—new insights into pathogenesis and therapeutics. N Engl J Med 338:832, 1998 [PMID: 9504947]

Lerang F et al: Accuracy of seven different tests for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection and the impact of H_2-receptor antagonists on test results. Scand J Gastroenterol 33:364, 1998 [PMID: 9605257]

Lew EA et al: Intravenous pantoprazole rapidly controls gastric acid hypersecretion in patients with Zollinger-Ellison syndrome. Gastroenterology 118:696, 2000 [PMID: 10734021]

McColl KE et al: Assessment of symptomatic response as predictor of *Helicobacter pylori* status following eradication therapy in patients with ulcer. Gut 42:618, 1998 [PMID: 9659153]

McColl KE et al: Interactions between *H. pylori* infection, gastric acid secretion and anti-secretory therapy. Br Med Bull 54:121, 1998 [PMID: 9604437]

McGee DJ, Mobley HL: Mechanisms of *Helicobacter pylori* infection: Bacterial factors. Curr Top Microbiol Immunol 241:155, 1999 [PMID: 10087661]

Mitchell HM: The epidemiology of *Helicobacter pylori*. Curr Top Microbiol Immunol 241:11, 1999 [PMID: 10087654]

Moayyedi P et al: An update of the Cochrane systematic review of *Helicobacter pylori* eradication therapy in nonulcer dyspepsia: Resolving the discrepancy between systematic reviews. Am J Gastroenterol 98:2621, 2003 [PMID: 14687807]

Norton JA et al: Comparison of surgical results in patients with advanced and limited disease with multiple endocrine neoplasia type 1 and Zollinger-Ellison syndrome. Ann Surg 234:495, 2001 [PMID: 11573043]

Norton JA et al: Surgery to cure the Zollinger-Ellison syndrome. N Engl J Med 341:635, 1999 [PMID: 10460814]

Parsonnet J: *Helicobacter pylori*: The size of the problem. Infect Dis Clin North Am 12:185, 1998 [PMID: 9494838]

Peura D: *Helicobacter pylori*: Rational management options. Am J Med 105:424, 1998 [PMID: 9831427]

Ribeiro VL, Barbosa AJ: Lymphocytic gastritis: A study of its frequency and review of the literature. Arq Gastroenterol 35:26, 1998 [PMID: 9711310]

Roy PK et al: Gastric secretion in Zollinger-Ellison syndrome. Correlation with clinical expression, tumor extent and role in diagnosis—a prospective NIH study of 235 patients and a review of 984 cases in the literature. Medicine (Baltimore) 80:189, 2001 [PMID: 11388095]

Scheiman J, Isenberg J: Agents used in the prevention and treatment of nonsteroidal antiinflammatory drug-associated symptoms and ulcers. Am J Med 105:32S, 1998

Singh G et al: Gastrointestinal tract complications of nonsteroidal anti-inflammatory drug treatment in rheumatoid arthritis: A prospective observational cohort study. Arch Intern Med 156:1530, 1996 [PMID: 8687261]

Sipponen P et al: Pathogenesis of the transformation from gastritis to malignancy. Aliment Pharmacol Ther 12 (Suppl 1):61, 1998

Sprung DJ, Apter MN: What is the role of *Helicobacter pylori* in peptic ulcer and gastric cancer outside the big cities? J Clin Gastroenterol 26:60, 1998 [PMID: 9492867]

Suerbaum S, Michetti P: *Helicobacter pylori* infection. N Engl J Med 347:1175, 2002 [PMID: 12374879]

Tomassetti P et al: Treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours with octreotide LAR. Aliment Pharmacol Ther 14:557, 2000 [PMID: 10792118]

Uemura N et al: *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. N Engl J Med 345:784, 2001 [PMID: 11556297]

Uemura N et al: Effect of *Helicobacter pylori* eradication on subsequent development of cancer after endocscopic resection of early gastric cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 6:639, 1997 [PMID: 9264278]

Walker MM, Crabtree JE: *Helicobacter pylori* infection and the pathogenesis of duodenal ulceration. Ann N Y Acad Sci 859:96, 1998 [PMID: 9928373]

Wolfe MM et al: Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs. N Engl J Med 340:1888, 1999 [PMID: 10369853]

Yeomans ND et al: A comparison of omeprazole with ranitidine for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. N Engl J Med 338:719, 1998 [PMID: 9494148]

Yu F et al: Prospective study of the clinical course, prognostic factors, causes of death, and survival in patients with long-standing Zollinger-Ellison syndrome. J Clin Oncol 17:615, 1999 [PMID: 10080607]

Yu F et al: Survey of genetic alterations in gastrinomas. Cancer Res 60:5536, 2000 [PMID: 11034099]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Trastornos de la absorción: introducción

Los trastornos de la absorción representan una amplia variedad de procesos con múltiples causas y diversas manifestaciones clínicas. Casi todos estos problemas clínicos se asocian a *decremento* de la absorción intestinal de uno o más nutrimentos de la dieta, y con frecuencia se denominan *síndrome de malabsorción*. Este término no es el más correcto, ya que representa un estado fisiopatológico, pero *no* proporciona una explicación etiológica del problema subyacente, y por tanto no debe considerarse un diagnóstico final adecuado. Las únicas situaciones clínicas en que la absorción está *incrementada* son hemocromatosis y enfermedad de Wilson, en las cuales aumenta la absorción de hierro y cobre, respectivamente.

La mayor parte de estos trastornos clínicos se acompañan de *esteatorrea*, un incremento de la excreción de grasas en las heces de más de 6% de la ingestión de grasa en la dieta. Algunos trastornos de la absorción no se asocian con esteatorrea. El déficit primario de lactasa, que representa una ausencia congénita de la enzima de los disacáridos lactasa en el borde en cepillo del intestino delgado, causa tan sólo "malabsorción" de lactosa y la anemia perniciosa produce un notable descenso de la absorción intestinal de cobalamina (vitamina B_{12}) a causa de la ausencia del factor intrínseco de las células parietales gástricas necesario para la absorción de cobalamina.

Los trastornos de la absorción deben incluirse dentro del diagnóstico diferencial de la diarrea (cap. 35). En primer lugar, la diarrea es un signo frecuente de descenso de la absorción de uno o más nutrimentos de la dieta o es consecuencia de ella. La diarrea puede ser secundaria al proceso intestinal responsable de la esteatorrea, o a la propia esteatorrea como tal. De este modo, el esprue celíaco (véase más adelante en este capítulo) se asocia tanto con extensos cambios morfológicos en la mucosa del intestino delgado como con menor absorción de diversos nutrimentos de la dieta; por el contrario, la diarrea de la esteatorrea es el resultado del efecto de los ácidos grasos de la dieta no absorbidos sobre el transporte de iones en el intestino, habitualmente el colon. Por ejemplo, los ácidos oleico y ricinoleico (un ácido graso hidroxilado por bacterias que es también el componente activo del aceite de ricino, un laxante muy extendido) inducen la secreción activa de iones Cl en el colon, más probablemente como consecuencia del incremento del Ca intracelular. Además, la diarrea como tal puede causar una esteatorrea leve (<11 g de excreción de grasas con una ingestión de 100 g de ésta en la dieta). En segundo lugar, dado que la diarrea es tanto un síntoma como un signo, la mayoría de los pacientes referirán que presentan diarrea, no que tienen malabsorción de grasas. En tercer lugar, muchos trastornos intestinales que cursan con diarrea

como síntoma predominante (p. ej., colitis ulcerosa, diarrea del viajero secundaria a la enterotoxina producida por *Escherichia coli*) no necesariamente conllevan decremento de la absorción de ningún nutrimento de la dieta.

La diarrea como *síntoma* (es decir, cuando el paciente utiliza el término para describir el patrón de evacuación intestinal) puede deberse a menor consistencia de las heces, incremento de su volumen, aumento del número de deposiciones o una combinación de estos tres cambios. Por el contrario, la diarrea como *signo* representa un incremento cuantitativo del agua o el peso de las heces mayor de 200 a 225 ml (o gramos) en 24 h, cuando se consume una dieta de tipo occidental. En los individuos que mantienen una dieta con gran contenido de fibra normalmente el peso de las heces será de más de 400 g/24 h. Por ello, es esencial que el médico aclare qué es lo que el paciente quiere decir cuando habla de diarrea. Alrededor de 10% de los pacientes remitidos al gastroenterólogo para el estudio de diarrea no explicada no presentan un incremento de la cantidad de agua en las heces cuando se determina cuantitativamente. Estos pacientes pueden tener deposiciones pequeñas, frecuentes y algo blandas, con tenesmo, que indican proctitis, pero no presentan un incremento del peso o el volumen de las heces.

También es esencial establecer si la diarrea de un paciente es secundaria a la menor absorción de uno o más nutrimentos de la dieta, en contraste con la diarrea que se debe a secreción de líquidos y electrólitos en intestino delgado, colon, o ambos. La primera se denomina *diarrea osmótica*, mientras que la segunda recibe el nombre de *diarrea secretoria*. Por desgracia, dado que puede haber elementos secretorios y osmóticos simultáneamente en el mismo trastorno, la separación de estos conceptos no siempre es posible. En todo caso, dos estudios, la determinación de los electrólitos en heces y la observación del efecto del ayuno sobre las deposiciones, pueden ayudar a realizar esta distinción.

La demostración del efecto del ayuno prolongado (>24 h) sobre las deposiciones suele ser muy eficaz para sugerir que un *nutrimento de la dieta* es el responsable de la diarrea. Una diarrea secretoria asociada con la enterotoxina que produce la diarrea del viajero no se modificará con el ayuno prolongado, ya que la estimulación que la enterotoxina ejerce en la secreción de líquido y electrólitos no se modifica al comer. Por el contrario, la diarrea secundaria a malabsorción de lactosa en la carencia primaria de lactasa cesará indudablemente con un ayuno prolongado. Por ello, una disminución considerable de las deposiciones durante el ayuno, medida a través de la colecta cuantitativa de las heces durante al menos 24 h, probablemente es un indicio de que la diarrea está relacionada con la malabsorción de un nutrimento de la dieta. La persistencia de las deposiciones durante el ayuno indica que tal vez la diarrea es secretoria, y que su causa *no* es un nutrimento de la dieta. Un secretagogo luminal (p. ej., la enterotoxina de *E. coli*) o circulante (p. ej., el péptido intestinal vasoactivo) podrían ser los responsables de la diarrea que no se modifica durante un ayuno prolongado. Los efectos observados del ayuno se pueden comparar y correlacionar con las determinaciones de electrólitos y osmolalidad en heces.

La determinación de los electrólitos y la osmolalidad en heces exige comparar las concentraciones de Na^+ y K^+ en las heces líquidas con la osmolalidad de las heces normales para comprobar la presencia o ausencia de la denominada brecha (o diferencia) osmótica en heces. Para ello se utiliza la siguiente fórmula:

$$2 \times ([Na^+] \text{ heces} + [K^+] \text{ heces}) \leq \text{osmolalidad en heces}$$

Las concentraciones de cationes son el doble de las concentraciones de aniones estimadas en las heces. Una brecha osmótica significativa sugiere la presencia en el agua de las heces de una o más sustancias distintas de Na, K y aniones, que probablemente son la causa de la diarrea del paciente. Al principio se medía la osmolalidad en heces, pero casi siempre es mayor de los 290 a 300 mosmol/kg H_2O requeridos, lo que refleja la degradación bacteriana de los carbohidratos no absorbidos inmediatamente antes de la defecación o en el recipiente donde se recogen las heces mientras se realiza el análisis químico, aunque se conserven refrigeradas. Como consecuencia de ello, siempre se debe suponer que la osmolalidad de las heces es de 300 mosmol/kg H_2O. Cuando la diferencia calculada es >50 existe una diferencia osmótica, lo que sugiere que la diarrea se debe a un nutrimento dietético no absorbido, por ejemplo un ácido graso, un carbohidrato, o ambos. Cuando esta diferencia es menor de 25, se supone que el responsable de la diarrea no es un nutrimento de la dieta. Dado que pueden concurrir tanto factores osmóticos (p. ej., malabsorción de un nutrimento) como secretores en la diarrea, esta distinción a veces es menos clara a la cabecera del paciente que cuando se utiliza como ejemplo en una exposición. De manera ideal, la presencia de una brecha osmótica se asociará a un notable descenso de la producción de heces durante un ayuno prolongado, mientras que su ausencia probablemente se asociará con los cuadros de diarrea que no se reducen en grado sustancial durante un período de ayuno.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Digestión y absorción de nutrimentos

La longitud del intestino delgado y del colon es de unos 300 y 80 cm, respectivamente. Sin embargo, el área superficial funcional efectiva es unas 600 veces mayor que la de un tubo hueco debido a la presencia de pliegues, vellosidades (en el intestino delgado) y microvellosidades. El área superficial funcional del intestino delgado es algo mayor que la de una cancha de tenis para dobles. Además de la digestión y absorción de los nutrimentos, el epitelio intestinal tiene otras muchas funciones:

1. *Barrera y defensa inmunitaria*. El intestino está expuesto a un gran número de posibles antígenos, microorganismos entéricos e invasores, y es extraordinariamente eficaz para prevenir la entrada de casi todos estos agentes. La mucosa intestinal también sintetiza y secreta globulina IgA secretoria.

2. *Absorción y secreción de líquido y electrólitos*. El intestino absorbe aproximadamente de 7 a 8 L de líquido/día, incluyendo la ingesta de líquido de la dieta (de 1 a 2 L/día) y los líquidos salival, gástrico, pancreático, biliar e intestinal (6 a 7 L/día). El intestino también responde a diversos estímulos, en especial bacterias y enterotoxinas bacterianas, lo que induce la secreción de líquidos y electrólitos, a menudo con el resultado de diarrea (cap. 113).

3. *Síntesis y secreción de diversas proteínas.* La mucosa intestinal es uno de los principales lugares de producción de proteínas, incluidas las apolipoproteínas.

4. *Producción de diversas aminas bioactivas y péptidos.* El intestino es el órgano endocrino de mayor tamaño de todo el organismo, y produce diversas aminas y péptidos que actúan como mediadores hormonales y paracrinos de la función intestinal.

El intestino delgado y el colon son anatómicamente diferentes en que las vellosidades están presentes en el intestino delgado, y ausentes en el colon, y son también funcionalmente distintos porque la digestión y absorción de los nutrimentos tiene lugar en el intestino delgado, pero no en el colon. No existen marcas anatómicas precisas que separen duodeno, yeyuno e íleon, aunque ciertos nutrimentos se absorben exclusivamente en áreas específicas del intestino delgado. No obstante, las células vellosas de éste (y las células del epitelio superficial del colon) y las células de las criptas de Lieberkühn tienen características anatómicas y funcionales diferentes. Las células epiteliales intestinales se renuevan de manera continua, de modo que las células epiteliales nuevas proliferantes situadas en la base de las criptas emigran en 48 a 72 h hasta la punta de las vellosidades (o superficie del colon), donde se localizan las células epiteliales bien desarrolladas con funciones digestivas y absortivas. Esta gran velocidad de recambio celular explica la resolución relativamente rápida de las diarreas y de otros efectos secundarios sobre el tubo digestivo durante la quimioterapia, ya que con rapidez se producen células nuevas que no han estado expuestas a los agentes tóxicos. Igual importancia tiene el modelo de la separación de la función de las células vellosas o superficiales y las de las criptas: las enzimas

hidrolíticas digestivas están presentes principalmente en el borde en cepillo de las células epiteliales vellosas. Las funciones absortiva y secretora están también separadas, y las células vellosas o superficiales son fundamentalmente absortivas, mientras que la función secretora está localizada en las criptas tanto del intestino delgado como del colon.

Los nutrimentos, minerales y vitaminas se absorben por uno o más mecanismos de transporte activo. (Los mecanismos de absorción y secreción intestinal de líquidos y electrólitos se exponen en el cap. 35.) Los mecanismos de transporte activo dependen de energía y están mediados por proteínas de transporte de membrana. Estos procesos de transporte darán lugar a un movimiento *neto* de una sustancia contra un gradiente de concentración electroquímico o en su ausencia. La absorción intestinal de aminoácidos y monosacáridos, por ejemplo la glucosa, es también una forma especializada de transporte activo (*transporte activo secundario*). El movimiento de estos nutrimentos transportados activamente contra un gradiente de concentración depende del sodio y se debe al gradiente de este ion a través de la membrana apical. El gradiente de sodio es mantenido por la Na^+,K^+-trifosfatasa de adenosina (ATPasa), la también denominada bomba de sodio localizada en la membrana basolateral, que expulsa el sodio y mantiene una concentración intracelular baja de este ion, así como un gradiente de sodio en la membrana apical. Como consecuencia de ello, la absorción activa de glucosa y la absorción de Na^+ estimulada por glucosa precisan tanto de la proteína de transporte de la membrana apical, SGLT, como de la Na^+K^+-ATPasa basolateral. La absorción de glucosa depende de sodio, pero además la glucosa estimula a su vez la absorción de sodio y líquido, lo que constituye la base fisiológica del tratamiento de rehidratación oral en la diarrea (cap. 35).

Aunque las células del epitelio intestinal son mediadores esenciales de la absorción de iones y el flujo de agua, los diversos tipos celulares de la membrana propia (p. ej., mastocitos, macrófagos y miofibroblastos), así como el sistema nervioso entérico, interactúan con el epitelio para regular la función de las células de la mucosa. El funcionamiento del intestino es el resultado de las respuestas integradas y las interacciones entre las células epiteliales intestinales y el músculo intestinal.

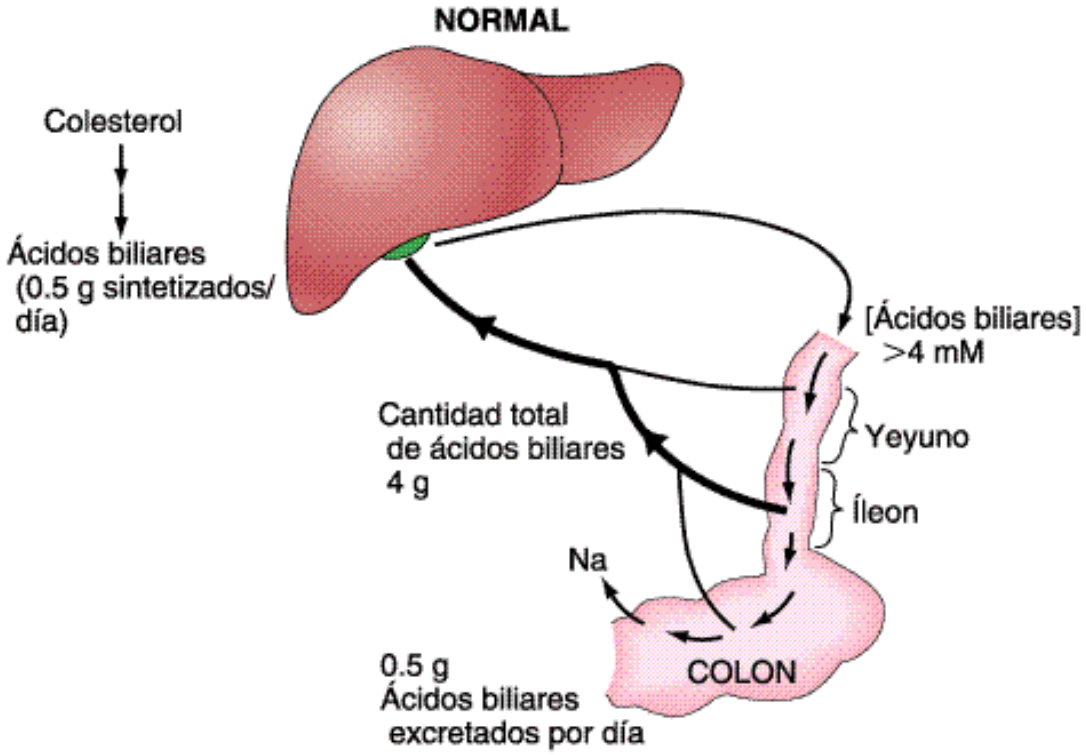
Circulación enterohepática de ácidos biliares

Los ácidos biliares no están presentes en la dieta, sino que se sintetizan en el hígado mediante una serie de pasos enzimáticos que comprenden el catabolismo del colesterol. De hecho, la interrupción de la circulación enterohepática de ácidos biliares puede reducir los valores séricos de colesterol en un 10% antes de alcanzar un nuevo estado estacionario. Los ácidos biliares son primarios o secundarios: los primarios son sintetizados en el hígado a partir del colesterol, y los secundarios lo son a partir de los ácidos biliares primarios en el intestino por las enzimas bacterianas del colon. Los dos ácidos biliares primarios son el ácido cólico y el quenodesoxicólico; los ácidos biliares secundarios más abundantes son el ácido desoxicólico y el litocólico. Cada día se sintetizan en el hígado unos 500 mg de ácidos biliares, conjugados con taurina o con glicina para formar ácidos biliares tauroconjugados o glucoconjugados, respectivamente, que son secretados en el duodeno con la bilis. Las funciones principales de los ácidos biliares son: 1) favorecer el flujo biliar; 2) solubilizar el colesterol y los fosfolípidos en la vesícula biliar formando micelas mixtas, y 3) favorecer la absorción y digestión de los lípidos de la dieta formando micelas mixtas en el intestino delgado proximal.

Los ácidos biliares se absorben en mayor medida por un proceso activo dependiente de Na^+ que ocurre sólo en el íleon, aunque también pueden absorberse en menor grado mediante un proceso de transporte no mediado por transportador en yeyuno, íleon y colon. Los ácidos biliares conjugados que penetran en el colon son desconjugados por las enzimas bacterianas del colon a ácidos biliares no conjugados, que se absorben rápidamente. Las enzimas bacterianas del colon también deshidroxilan los ácidos biliares primarios para formar los secundarios.

Los ácidos biliares absorbidos por el intestino retornan al hígado a través de la vena porta, donde son de nuevo secretados (fig. 275-1). La síntesis de ácidos biliares es autorregulada en buena medida por la 7□-hidroxilasa, que es la enzima inicial de la degradación del colesterol. Un descenso de la cantidad de ácidos biliares que retorna al hígado desde el intestino se asocia con un incremento de la síntesis de ácidos biliares y del catabolismo del colesterol, lo que ayuda a mantener la cantidad total de ácidos biliares en valores relativamente constantes. Sin embargo, existe una capacidad más o menos limitada para aumentar la síntesis de ácidos biliares: alrededor de dos a dos veces y media (véase más adelante en este capítulo). La reserva total de ácidos biliares es de alrededor de 4 g y recircula unas dos veces en cada comida a través de la circulación enterohepática, o sea de seis a ocho veces en un período de 24 h. Una cantidad relativamente pequeña de ácidos biliares no es absorbida y se excreta todos los días con las heces. Esta pérdida fecal es compensada por la síntesis hepática.

FIGURA 275-1.



Representación esquemática de la circulación enterohepática de los ácidos biliares. Se sintetizan a partir del catabolismo del colesterol en el hígado. Se secretan en la bilis y se almacenan en la vesícula biliar entre las comidas y por la noche. La presencia de alimento en el duodeno induce la liberación de colecistocinina, que es un potente estimulante de la contracción vesicular, lo que hace que los ácidos biliares entren en el duodeno. Se absorben en mayor medida por un proceso de transporte dependiente de sodio localizado sólo en el íleon. Una cantidad más o menos pequeña de ácidos biliares (aproximadamente 500 mg) no se absorbe en cada período de 24 h y se pierde en las heces. Las pérdidas fecales de ácidos biliares se compensan con la síntesis. Por tanto, la cantidad total de ácidos biliares presente en el organismo en cualquier momento es de alrededor de 4 g y circula dos veces durante cada comida o de seis a ocho veces en un período de 24 horas.

Los defectos en cualquiera de las etapas de la circulación enterohepática de los ácidos biliares pueden reducir la concentración duodenal de ácidos biliares conjugados, y dar como resultado esteatorrea. Por ello, la esteatorrea puede deberse a alteraciones en la síntesis y excreción de los ácidos biliares, en su estado físico en la luz intestinal, o en su reabsorción (cuadro 275-1).

Cuadro 275-1. Defectos en la circulación enterohepática de ácidos biliares

Proceso	Defecto fisiopatológico	Ejemplo
Síntesis	Disfunción hepática	Cirrosis
Secreción biliar	Disfunción canalicular	Cirrosis biliar primaria
Mantenimiento de los ácidos biliares conjugados	Proliferación bacteriana	Diverticulosis yeyunal
Reabsorción	Disfunción ileal	Enfermedad de Crohn

Síntesis

El descenso de la síntesis de ácidos biliares y la consiguiente esteatorrea se han demostrado en las hepatopatías crónicas, aunque la esteatorrea no suele ser una característica destacada del cuadro clínico de estos pacientes.

Secreción

Aunque la secreción de ácidos biliares se puede reducir o desaparece cuando hay una obstrucción biliar, la esteatorrea rara vez es un problema médico trascendental en estos pacientes. Por el contrario, la cirrosis biliar primaria representa un defecto de la excreción canalicular de los aniones orgánicos, incluidos los ácidos biliares, y no es infrecuente que se asocie con esteatorrea y sus consecuencias, por ejemplo enfermedad ósea crónica. De este modo, la osteomalacia y otros trastornos óseos crónicos que con frecuencia están presentes en los pacientes con cirrosis biliar primaria y otros síndromes colestásicos son secundarios a la esteatorrea, que a su vez da lugar a malabsorción de calcio y vitamina D.

Mantenimiento de los ácidos biliares conjugados

En los síndromes de proliferación bacteriana asociados con diarrea, esteatorrea y anemia macrocítica ocurre un incremento en el intestino delgado de la microflora bacteriana del colon. La esteatorrea es principalmente consecuencia del decremento de los ácidos biliares conjugados secundario a su desconjugación por las bacterias del colon. Otros dos mecanismos complementarios favorecen el trastorno resultante en la formación de micelas: 1) los ácidos biliares no conjugados son absorbidos

rápidamente en el yeyuno por difusión no iónica, lo que induce un descenso de su concentración duodenal, y 2) la concentración micelar crítica (CMC) de ácidos biliares no conjugados es más alta que la de conjugados, y aquéllos son menos eficaces que éstos para la formación de micelas.

Reabsorción

La disfunción ileal provocada por la enfermedad de Crohn o por una resección quirúrgica ocasiona un descenso de la reabsorción de ácidos biliares en el íleon y un *incremento* del paso de ácidos biliares al intestino grueso. Las consecuencias clínicas (diarreas con o sin esteatorrea) son determinadas por el *grado* de disfunción ileal y la *respuesta* de la circulación enterohepática a la pérdida de ácidos biliares (cuadro 275-2). Los pacientes con enfermedad o resección ileales limitadas con frecuencia presentan diarrea, aunque no esteatorrea. La diarrea, que es el resultado de la secreción activa de Cl en el colon estimulada por ácidos biliares, se ha denominado *diarrea de ácidos biliares*, o enteropatía colorreica, y responde con rapidez a la colestiramina, una resina de captación de aniones. Estos pacientes no sufren esteatorrea porque la síntesis hepática de ácidos biliares se incrementa para compensar el aumento de las pérdidas fecales, lo que permite mantener la cantidad global de ácidos biliares y sus concentraciones intraduodenales. Por el contrario, los pacientes con enfermedades más graves o resecciones más extensas del íleon tendrán diarrea y esteatorrea con mayor frecuencia, que además no responde a la colestiramina. En esta situación, la enfermedad ileal se asocia también a un incremento de la cantidad de ácidos biliares que llega al colon; sin embargo, la síntesis hepática no puede aumentar lo suficiente para mantener la cantidad total de ácidos biliares. Como consecuencia, disminuye la concentración intraduodenal de ácidos biliares por debajo de la CMC, por lo que se altera la formación de micelas y ocurre esteatorrea. Esta segunda situación se denomina con frecuencia *diarrea de ácidos grasos*. Aunque la colestiramina quizá no sea eficaz (y de hecho puede incrementar la diarrea al disminuir aún más la concentración intraduodenal de ácidos biliares), sí puede resultar útil una dieta escasa en grasas que reduzca la cantidad de ácidos biliares que llega al colon. Dos factores clínicos, la longitud de íleon resecado y el grado de esteatorrea, permiten predecir si un paciente dado responderá o no a la colestiramina. Por desgracia, estos factores no tienen capacidad predictiva perfecta, y con frecuencia es necesario hacer un tratamiento de prueba con colestiramina para establecer si un paciente específico puede beneficiarse de su administración. En el cuadro 275-2 se muestran las características diferenciales de la diarrea por ácidos biliares (disfunción leve del íleon) y de la diarrea por ácidos grasos (disfunción ileal grave).

Cuadro 275-2. Comparación de la diarrea por ácidos biliares y por ácidos grasos

	Diarrea por ácidos biliares	Diarrea por ácidos grasos
Magnitud de la enfermedad ileal	Limitada	Extensa
Absorción ileal de ácidos biliares	Reducida	Reducida
Excreción fecal de ácidos biliares	Aumentada	Aumentada
Pérdida fecal de ácidos biliares compensada por síntesis hepática	Sí	No
Cantidad total de ácidos biliares	Normal	Reducida
Ácidos biliares intraduodenales	Normal	Reducida
Esteatorrea	No o leve	>20 g
Respuesta a la colestiramina	Sí	No
Respuesta a dieta escasa en grasas	No	Sí

Lípidos

La esteatorrea es producida por uno o más defectos en la digestión y absorción de las grasas de la dieta. La cantidad media de grasas ingeridas en Estados Unidos es de 120 a 150 g/día, y su absorción es lineal con la ingesta. La cantidad total de grasas que se presentan al intestino delgado es considerablemente mayor, ya que por la bilis se secretan cada día grandes cantidades de lípidos. (Véase antes la exposición de la circulación enterohepática de ácidos biliares.) Tres tipos de ácidos grasos componen las grasas: los de cadena larga (*long-chain fatty acids*, LCFA), los de cadena media (*medium-chain fatty acids*, MCFA) y los de cadena corta (*short-chain fatty acids*, SCFA) (cuadro 275-3). La grasa de la dieta está compuesta exclusivamente por triglicéridos de cadena larga (*long-chain triglycerides*, LCT), es decir, glicerol unido mediante enlaces éster a tres LCFA. Aunque gran parte de los LCFA de la dieta tienen longitud de la cadena de carbono de 16 o 18, los ácidos grasos con cadenas de carbono de longitud >12 se metabolizan de la misma forma; los ácidos grasos saturados e insaturados también se manipulan de manera idéntica.

Cuadro 275-3. Comparación de los diferentes tipos de ácidos

	Cadena larga	Cadena media	Cadena corta
Longitud de la cadena de carbonos	>12	8-12	<8
Presentes en la dieta	En grandes cantidades	En pequeñas cantidades	No
Origen	En la dieta como triglicéridos	Sólo en pequeñas cantidades en la dieta como triglicéridos	Degradación bacteriana en el colon de hidratos de carbono no absorbidos a ácidos grasos
Sitio principal de absorción	Intestino delgado	Intestino delgado	Colon
Requiere lipólisis pancreática	Sí	No	No

Requiere formación de micelas	Sí	No	No
Presencia en las heces	Mínima	No	Importante

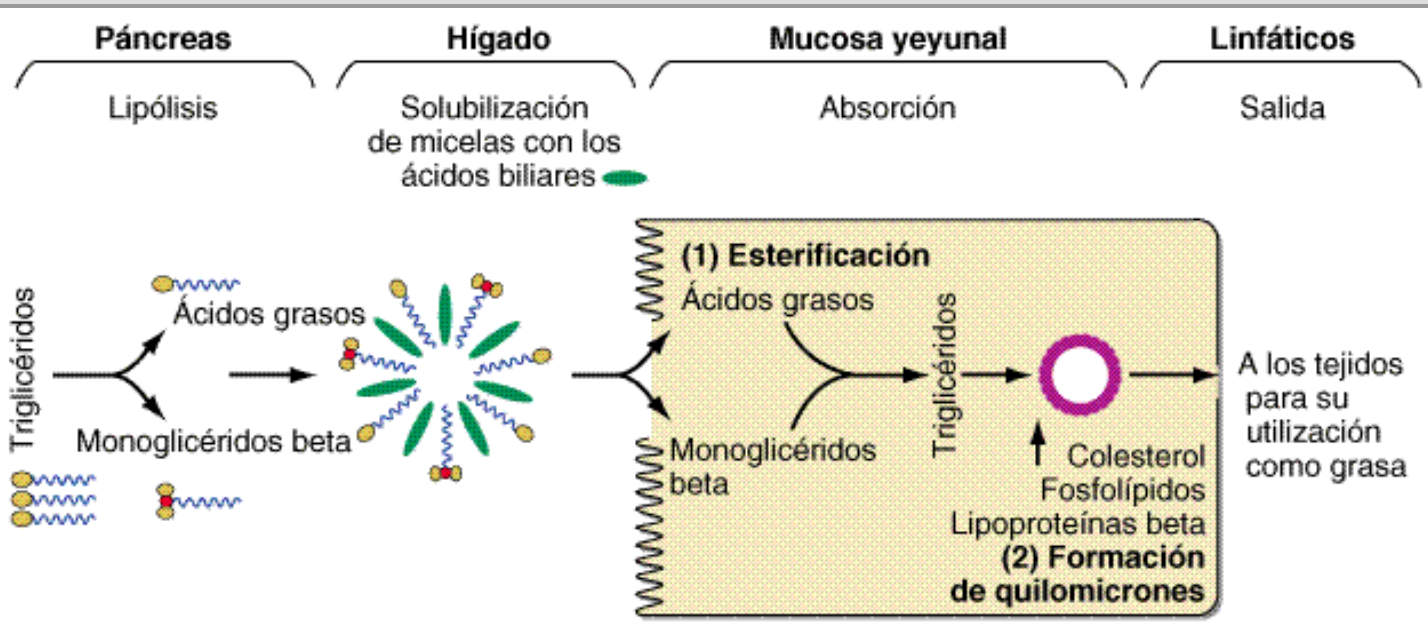
La asimilación de los lípidos de la dieta requiere varios procesos integrados que se pueden dividir en: 1) una fase intraluminal o digestiva; 2) una fase mucosa o absortiva, y 3) una fase de envío, o posabsortiva. Una alteración en cualquiera de las fases de este proceso puede provocar esteatorrea (cuadro 275-4). Por tanto, es esencial que cualquier paciente con esteatorrea sea estudiado para identificar el defecto fisiológico específico dentro del proceso global de absorción y digestión de los lípidos, ya que el tratamiento estará determinado por la causa de la esteatorrea.

Cuadro 275-4. Defectos en la absorción y digestión de lípidos biliares en la esteatorrea

Fase: proceso	Defecto fisiopatológico	Ejemplo
Digestiva		
Lipólisis	Disminución de la secreción de lipasa	Pancreatitis crónica
Formación de micelas	Disminución de ácidos biliares intraduodenales	Véase el cuadro 275-1
Absortiva		
Captación y reesterificación en la mucosa	Disfunción mucosa	Esprue celíaco
Posabsortiva		
Formación de quilomicrones	Lipoproteínas beta ausentes	Abetalipoproteinemia
Salida del intestino	Linfáticos anormales	Linfangiectasia intestinal

La fase digestiva tiene dos componentes, la *lipólisis* y la *formación de micelas*. Aunque los lípidos de la dieta están en forma de LCT, la mucosa intestinal es incapaz de absorber los triglicéridos; antes es necesario hidrolizarlos (fig. 275-2). El paso inicial en la digestión de los lípidos es la formación de emulsiones en que éstos se hallan finamente dispersos, lo que se consigue mediante la masticación y las contracciones gástricas. La lipólisis, que es la hidrólisis de los triglicéridos a ácidos grasos libres, monoglicéridos y glicerol por medio de la lipasa, es iniciada en el estómago por una lipasa gástrica que necesita un pH óptimo de 4.5 a 6. Entre 20 y 30% de la lipólisis total ocurre en el estómago. Este proceso es completado en el duodeno y el yeyuno proximal por la lipasa pancreática, que se inactiva a un pH <7. La lipólisis pancreática se ve intensamente potenciada por la presencia de una segunda enzima pancreática, la colipasa, la cual facilita el movimiento de la lipasa hacia el triglicérido.

FIGURA 275-2.



Representación esquemática de la digestión y absorción de lípidos. Los lípidos de la dieta están en forma de triglicéridos de cadena larga (LCT). El proceso global puede dividirse en: 1) una fase digestiva que comprende la lipólisis y la formación de micelas, y que precisa de la presencia de lipasa pancreática y de ácidos biliares conjugados, respectivamente, en el duodeno; 2) una fase absortiva de captación mucosa y reesterificación, y 3) una fase posabsortiva que comprende la formación de quilomicrones y su salida desde las células epiteliales intestinales a través de los linfáticos. (Cortesía de *John M. Dietschy, MD.*)

La alteración de la lipólisis es una causa de esteatorrea, y puede producirse en presencia de insuficiencia pancreática secundaria a pancreatitis crónica en los adultos, o a fibrosis quística en los niños y adolescentes. La lipólisis normal se puede mantener con una secreción pancreática máxima de lipasa de casi 5%. Por ello, la esteatorrea es una manifestación tardía de estos trastornos. La reducción del pH intraluminal también puede alterar la lipólisis, ya que la lipasa pancreática se inactiva a un pH <7. Así, alrededor de 15% de los pacientes con gastrinoma (cap. 274) que presentan un incremento considerable de la secreción de ácido gástrico por la producción ectópica de gastrina (por lo común a partir de un adenoma de las células de los islotes) tienen diarrea, y algunos presentarán esteatorrea, que se considera secundaria a la inactivación de la lipasa pancreática por el ácido. De modo similar, los pacientes con pancreatitis crónica (que tienen secreción de lipasa reducida) con frecuencia presentan también decremento de la secreción pancreática de bicarbonato, lo que da lugar a un descenso del pH intraluminal, y la consiguiente inactivación de la lipasa pancreática endógena o de la administrada terapéuticamente.

Recubriendo la membrana de las microvellosidades del intestino delgado se encuentra la denominada capa de agua tranquila, una fase acuosa relativamente estancada que debe ser atravesada por los productos de la lipólisis, en su mayoría insolubles en agua. Las micelas mixtas hidrosolubles proporcionan el mecanismo para que los productos insolubles en agua de la lipólisis alcancen la membrana plasmática luminal de las células epiteliales vellosas, que es el lugar donde se absorben los lípidos. Las micelas mixtas son agregados moleculares compuestos por ácidos grasos, monoglicéridos, fosfolípidos, colesterol y ácidos biliares conjugados. Se forman cuando la concentración de ácidos biliares conjugados es superior a la CMC, que difiere entre los diferentes ácidos grasos presentes en la luz del intestino delgado. Los ácidos grasos conjugados, sintetizados en el hígado y excretados en el

duodeno con la bilis, son regulados por la circulación enterohepática (véase antes). La esteatorrea puede deberse a un trastorno en el movimiento de los ácidos grasos a través de la fase acuosa tranquila en dos situaciones: 1) incremento del grosor relativo de esa capa acuosa, como ocurre en los síndromes de proliferación bacteriana (véase más adelante) secundarios a estasis funcional (p. ej., en la esclerodermia), y 2) descenso de la concentración *duodenal* de ácidos biliares conjugados por debajo de su CMC, lo que altera la formación de micelas. De este modo, la esteatorrea puede ser provocada por uno o más defectos en la circulación enterohepática de ácidos biliares.

La captación y reesterificación representa la *fase absortiva* de la digestión-absorción de lípidos. Aunque se ha pensado que la responsable podría ser la difusión pasiva, es posible que exista un proceso mediado por transportador en la captación de ácidos grasos y monoglicéridos. Independientemente del proceso de captación, los ácidos grasos y monoglicéridos son reesterificados por una serie de pasos enzimáticos en el retículo endoplásmico y el aparato de Golgi para generar triglicéridos, la forma en que los lípidos salen de la célula epitelial intestinal. Los trastornos de la absorción de lípidos como consecuencia de inflamación de la mucosa (p. ej., esprue celíaco) o por resección intestinal también pueden producir esteatorrea.

Los triglicéridos reesterificados precisan de la formación de *quilomicrones* para poder salir de las células epiteliales del intestino delgado y ser enviados al hígado a través de los *linfáticos*. Los quilomicrones están compuestos por una lipoproteína beta y contienen triglicéridos, colesterol, ésteres de colesterol y fosfolípidos; se introducen en los linfáticos y no en la vena porta. Los defectos en la *fase posabsortiva* de la digestión-absorción de lípidos también pueden producir esteatorrea, aunque estos trastornos son raros. La abetalipoproteinemia o acantocitosis es un raro proceso de alteración de la síntesis de lipoproteínas beta asociado con eritrocitos anormales (acantocitos), problemas neurológicos y esteatorrea. En los pacientes con abetalipoproteinemia la lipólisis, la formación de micelas y la captación de lípidos son normales, pero los triglicéridos reesterificados no pueden salir de las células epiteliales por la falta de producción de quilomicrones. En los pacientes con esta rara afección, las biopsias del intestino delgado realizadas en la fase posprandial revelan la presencia de células epiteliales del intestino delgado repletas de lípidos, que adquieren un aspecto perfectamente normal después de 72 a 96 h de ayuno. De modo similar, los trastornos de los linfáticos intestinales (p. ej., la linfangiectasia intestinal) también se pueden asociar con esteatorrea, así como con pérdida de proteínas (véase más adelante). La esteatorrea puede ser también consecuencia de los defectos de cualquiera de las diversas etapas necesarias para el proceso de digestión y absorción de lípidos. El mecanismo antes mencionado de este proceso está limitado por la cantidad de lípidos *de la dieta*, que están casi exclusivamente en forma de LCT (cuadro 275-3). Los triglicéridos de cadena media (*medium-chain triglycerides*, MCT), compuestos de ácidos grasos con longitud de ocho a 10 carbonos, están presentes en grandes cantidades en el aceite de coco y se utilizan como suplemento nutricional. Los MCT pueden ser digeridos y absorbidos por una vía diferente de la de los LCT, y durante un tiempo resultaron prometedores como un importante tratamiento de la esteatorrea de prácticamente cualquier etiología. Por desgracia, estos efectos terapéuticos han sido menores de lo esperado porque su empleo no suele asociarse con un incremento del peso corporal, por razones que no se conocen bien.

Los MCT, al contrario que los LCT, no requieren lipólisis pancreática, ya que los triglicéridos pueden

absorberse intactos en las células epiteliales intestinales. Además, no es necesaria la formación de micelas para absorber los MCT o los ácidos grasos de cadena media, si están hidrolizados por la lipasa pancreática. Los MCT se absorben de manera más eficaz que los LCT por las siguientes razones: 1) la velocidad de absorción de los MCT es mayor que la de los ácidos grasos de cadena larga; 2) los ácidos grasos de cadena media no son reesterificados después de la absorción; 3) después de la absorción los MCT son hidrolizados a ácidos grasos de cadena media; 4) los MCT no precisan de la formación de quilomicrones para salir de las células epiteliales intestinales, y 5) su vía de salida es a través de la vena porta y no por los linfáticos. Por todo ello, la absorción de MCT es mayor que la de LCT en el caso de la insuficiencia pancreática, en los trastornos con concentraciones reducidas de ácidos biliares intraduodenales, en las enfermedades de la mucosa del intestino delgado, en la abetalipoproteinemia y en la linfangiectasia intestinal.

Los SCFA no son lípidos de la dieta, sino que son sintetizados por las enzimas de las bacterias del colon a partir de los carbohidratos no absorbidos, y son los aniones presentes en concentraciones más elevadas en las heces (entre 80 y 130 mM). Los SCFA presentes en las heces son principalmente acetato, propionato y butirato, con longitudes de las cadenas de carbono de 2, 3 y 4, respectivamente. El butirato es el principal nutrimento de las células epiteliales del colon y su déficit se puede asociar con una o más formas de colitis. Los SCFA conservan calorías y carbohidratos, porque los que no son absorbidos en el intestino delgado no lo serán tampoco en el colon a causa de la ausencia tanto de disacaridasas como de SGLT, la proteína de transporte que media la absorción de monosacáridos. Por el contrario, los SCFA son rápidamente absorbidos y estimulan la absorción en el colon de Na-Cl y líquido. Una gran parte de las diarreas asociadas a antibióticos no producidas por *Clostridium difficile* se deben a la supresión de la microflora del colon por los antibióticos, lo que produce un descenso de la producción de SCFA. Dado que *C. difficile* es responsable de 10 a 15% de todas las diarreas asociadas a antibióticos, la causa más frecuente de este cuadro es un descenso relativo en la producción de SCFA en el colon.

Las manifestaciones clínicas de la esteatorrea son consecuencia tanto del trastorno subyacente responsable de la esteatorrea como de ésta en sí. Dependiendo de su grado y del nivel de aporte dietético, la malabsorción significativa de grasa puede provocar pérdida de peso. La esteatorrea por sí sola puede ser responsable de la diarrea; si la causa primaria no se ha identificado, con frecuencia una dieta escasa en grasas alivia la diarrea al disminuir su excreción fecal. La esteatorrea se asocia a menudo a un déficit de vitaminas liposolubles, lo que puede hacer necesaria su suplementación con preparados hidrosolubles.

Los trastornos de la absorción también se pueden asociar con mal- absorción de otros nutrimentos, la mayoría de las veces carbohidratos, con o sin decremento de la digestión y absorción de lípidos de la dieta. Por tanto, el conocimiento del mecanismo de la digestión y absorción de los carbohidratos, las proteínas y otros minerales y vitaminas es un elemento útil en la evaluación de los pacientes con trastorno de la absorción intestinal de nutrimentos.

Carbohidratos

Los carbohidratos (o hidratos de carbono) en la dieta están presentes en forma de almidón, disacáridos (sacarosa y lactosa) y glucosa. Únicamente son absorbidos en el intestino delgado, y sólo en forma de monosacáridos. Por tanto, antes de su absorción, el almidón y los disacáridos deben ser digeridos por la amilasa pancreática y las disacaridasas del borde en cepillo intestinal a monosacáridos. La absorción de éstos se produce mediante un proceso dependiente de Na mediado por la proteína de transporte del borde en cepillo, SGLT.

La malabsorción de lactosa es el único trastorno clínicamente importante de la absorción de los carbohidratos. La lactosa, que es el disacárido presente en la leche, tiene que ser digerida por la lactasa del borde en cepillo a sus dos monosacáridos constituyentes, glucosa y galactosa. La lactasa está presente en casi todas las especies durante el período posnatal, pero desaparece en todo el reino animal, excepto en el ser humano. La actividad de la lactasa persiste en muchos individuos durante toda la vida. Existen dos formas diferentes de déficit de lactasa, el primario y el secundario. En el *déficit primario de lactasa* se observa disminución o ausencia de la enzima determinada genéticamente, mientras que el resto de las características de la absorción intestinal y de las enzimas del borde en cepillo son normales. En una serie de grupos no caucásicos, la carencia primaria de lactasa es frecuente en la vida adulta. En el cuadro 275-5 se presenta la incidencia de esta carencia primaria entre diferentes grupos étnicos. Los caucásicos del norte de Europa y de Norteamérica son el único grupo de población que mantiene la actividad de la lactasa en el intestino delgado durante la vida adulta. La persistencia de la lactasa es la anormalidad debida a un defecto en la regulación de su maduración. Por el contrario, el *déficit secundario de lactasa* se produce asociado a enfermedades de la mucosa del intestino delgado que cursan con alteraciones tanto en la estructura como en la función de otras enzimas del borde en cepillo y de los procesos de transporte. La carencia secundaria de lactasa con frecuencia se conoce como esprue celíaco.

Cuadro 275-5. Déficit primario de lactasa en adultos de diferentes grupos étnicos

Grupo étnico	Prevalencia de déficit de lactasa, %
Europeos del norte	5-15
Mediterráneos	60-85
Negros africanos	85-100
Afroestadounidenses	45-80
Caucásicos estadounidenses	10-25
Amerindios estadounidenses	50-95
Mexicoestadounidenses	40-75
Asiáticos	90-100

Fuente: Tomado de FJ Simons: Am J Dig Dis 23:963, 1978.

Dado que la digestión de la lactasa es limitante de la velocidad en comparación con la absorción de glucosa y galactosa, el déficit de lactasa se asocia con una malabsorción importante de lactosa. Algunos individuos con malabsorción de lactosa manifiestan síntomas como diarrea, dolor abdominal, cólicos o

flatos. La mayoría de los individuos con déficit primario de lactasa no tiene síntomas. Dado que la intolerancia a la lactosa se puede asociar con síntomas sugerentes de un síndrome de colon irritable, su persistencia en un individuo con intolerancia a la lactosa mientras mantiene una dieta estrictamente libre de lactosa debe hacer pensar que los síntomas están relacionados con un síndrome de colon irritable.

El desarrollo de los síntomas en la intolerancia a la lactosa está relacionado con diversos factores:

1. *Cantidad de lactosa en la dieta.*

2. *Velocidad de vaciamiento gástrico.* Los síntomas son más frecuentes cuando el estómago se vacía rápidamente que cuando el vaciamiento es más lento. Por tanto, es más probable que la leche descremada cause síntomas de intolerancia que la leche entera, ya que la velocidad de vaciamiento gástrico de la primera es más rápida. De modo similar, la diarrea que se observa después de gastrectomía subtotal a menudo es consecuencia de intolerancia a la lactosa porque el vaciamiento gástrico se acelera en los pacientes con gastroyeyunostomía.

3. *Tiempo de tránsito en el intestino delgado.* Aunque tanto el intestino delgado como el colon contribuyen al desarrollo de los síntomas, muchos de los que aparecen en la carencia de lactasa están relacionados con la interacción entre las bacterias del colon y la lactosa no absorbida. Un tránsito más rápido en el intestino delgado favorece los síntomas.

4. *Compensación en el colon mediante la síntesis de SCFA* a partir de la lactosa no absorbida. Los niveles reducidos de microflora del colon, que pueden deberse a la administración de antibióticos, también se asocian con un incremento de los síntomas después de la ingestión de lactosa, especialmente en un individuo con déficit de la lactasa.

La malabsorción de glucosa-galactosa o de los monosacáridos también llega a inducir diarrea, y se debe a la ausencia congénita de SGLT. La diarrea aparece cuando estos individuos ingieren carbohidratos que contienen monosacáridos transportados activamente (p. ej., glucosa, galactosa), pero no cuando los monosacáridos de la dieta no se transportan por un mecanismo activo (p. ej., fructosa). La fructosa es absorbida por la proteína de transporte del borde en cepillo GLUT 5, un proceso de difusión facilitada que no depende de Na y que es diferente del de la SGLT. Por el contrario, algunos individuos experimentan diarrea después de consumir grandes cantidades de sorbitol, un azúcar utilizado en los edulcorantes para diabéticos; el sorbitol sólo se absorbe mínimamente, a causa de la falta de un mecanismo de transporte absortivo en el intestino.

Proteínas

Las proteínas están presentes en los alimentos casi exclusivamente como polipéptidos, por lo que es necesario que se sometan a una extensa hidrólisis hasta dipéptidos, tripéptidos y aminoácidos antes de poder absorberlos. La proteólisis ocurre tanto en el estómago como en el intestino delgado; es mediada por la pepsina secretada en forma de pepsinógeno por las células principales gástricas, y en forma de tripsinógeno y otras peptidasas por las células acinares pancreáticas. Estas proenzimas, el pepsinógeno y el tripsinógeno, deben ser activadas a pepsina (por la propia pepsina en presencia de pH <5) y a tripsina (por la enzima del borde en cepillo intestinal enterocinasa, y posteriormente por la tripsina). Las proteínas son absorbidas mediante sistemas de transporte separados para los dipéptidos y tripéptidos y para los diferentes tipos de aminoácidos, por ejemplo los neutros y los dibásicos. Los

trastornos de la digestión y absorción de proteínas o aminoácidos son raros en clínica, incluso en presencia de extensa inflamación de la mucosa del intestino delgado. No obstante, existen tres raros trastornos genéticos que afectan la digestión-absorción de las proteínas: 1) el *déficit de enterocinasa* se debe a la ausencia de la enzima del borde en cepillo que convierte la proenzima tripsinógeno en tripsina, y se asocia con diarrea, retraso del crecimiento e hipoproteinemia; 2) el *síndrome de Hartnup*, un defecto del transporte de aminoácidos neutros, se caracteriza por un exantema de tipo pelagroide y síntomas neuropsiquiátricos, y 3) la *cistinuria*, un defecto de transporte de los aminoácidos dibásicos, se asocia con cálculos renales y pancreatitis crónica.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Estudio de la malabsorción

Las claves proporcionadas por la historia clínica, los síntomas y las observaciones preliminares iniciales tienen valor para limitar pruebas de laboratorio y estudios radiológicos extensos, inespecíficos y costosos. Por ejemplo, un médico que evalúa a un paciente con síntomas sugerentes de malabsorción que hace poco se sometió a resección extensa del intestino delgado por una isquemia mesentérica debe dirigir la valoración inicial casi exclusivamente a decidir si un síndrome del intestino corto puede explicar todo el cuadro clínico. De modo similar, el desarrollo de un patrón de deposiciones sugerente de esteatorrea en un paciente con alcoholismo prolongado y pancreatitis crónica debe encaminarse al estudio de la función del páncreas exocrino.

El cuadro clínico clásico de la malabsorción que se describe en los libros de texto desde hace más de 30 años rara vez se observa actualmente en la mayor parte de Estados Unidos. Como consecuencia de ello, las enfermedades de malabsorción deben sospecharse en individuos con síntomas y signos menos graves, y con indicios sutiles de malabsorción de un *solo* nutrimento, más que en casos con signos evidentes de malabsorción de múltiples nutrimentos.

Aunque la diarrea puede deberse a cambios en los movimientos de líquido y electrólitos en el intestino delgado o el colon, los nutrimentos de la dieta se absorben casi exclusivamente en el intestino delgado. Por tanto, la demostración de que está disminuida la absorción de un nutrimento de la dieta proporciona una prueba inequívoca de enfermedad del intestino delgado, aunque también pueda existir una disfunción del colon (p. ej., la enfermedad de Crohn puede afectar tanto al intestino delgado como al colon). La absorción de los nutrimentos de la dieta puede ser segmentaria o heterogénea a lo largo de todo el intestino delgado, y es específica de cada localización. Así, por ejemplo, calcio, hierro y ácido fólico se absorben exclusivamente por procesos de transporte activo en el intestino delgado proximal, especialmente en el duodeno; por el contrario, los mecanismos de transporte activo para la absorción de cobalamina y ácidos biliares están presentes sólo en el íleon. Por tanto, en un individuo al que años atrás se le ha practicado una resección intestinal, y cuyos detalles pueden no conocerse, la presencia de signos de malabsorción de calcio, ácido fólico y hierro, pero no de cobalamina, debe hacer pensar al médico que lo más probable es que se hayan resecado duodeno y yeyuno, pero no el íleon.

Algunos nutrimentos, como glucosa, aminoácidos y lípidos, se absorben a través de todo el intestino delgado, aunque hay indicios de que su velocidad de absorción es mayor en los segmentos proximales que en los distales. No obstante, después de la resección segmentaria del intestino delgado los segmentos restantes sufrirán una "adaptación" morfológica y funcional para favorecer la absorción. Esta adaptación es secundaria a la presencia de nutrimentos luminales y a estímulos hormonales, y en los seres humanos puede tardar varios meses en completarse después de la resección. La adaptación es esencial en los individuos que han sufrido una resección masiva del intestino delgado o del colon para posibilitar su supervivencia.

El establecimiento de la presencia de esteatorrea y la identificación de su causa específica con frecuencia son un proceso difícil por varios motivos. A pesar de los intentos de desarrollar pruebas que *no* exijan la colecta de las heces para demostrar la presencia de esteatorrea, la norma sigue siendo una determinación cuantitativa de la cantidad de grasas en heces a intervalos concretos. Desde un punto de vista práctico, la colecta de las heces es siempre difícil y con frecuencia incompleta, ya que a nadie le gusta manipularlas. Durante mucho tiempo se ha empleado una prueba cualitativa (la tinción con Sudán III) para establecer la presencia de un incremento de las grasas en heces. Esta prueba es rápida y económica, pero como método cualitativo no establece el grado de malabsorción de grasas y es preferible utilizarlo como estudio de detección (cribado) inicial. Una gran parte de las pruebas hematológicas, de aliento e isotópicas que se han desarrollado adolecen de las siguientes limitaciones: 1) no miden directamente la absorción de grasas, 2) tienen excelente sensibilidad cuando la esteatorrea es evidente y grave, pero poca sensibilidad cuando la esteatorrea es leve, o 3) no han sobrevivido a la transición desde su desarrollo en un laboratorio a su comercialización y expansión.

A pesar de esta circunstancia el empleo de los estudios habituales de laboratorio (es decir, hemograma completo, tiempo de protrombina, determinación de proteínas en suero, fosfatasa alcalina) puede sugerir la presencia de una disminución de nutrimentos de la dieta, en especial hierro, folato, cobalamina y vitaminas D y K. Otros estudios adicionales son las determinaciones de los valores séricos de caroteno, colesterol, albúmina, hierro, folato y cobalamina. Las concentraciones séricas de caroteno pueden estar también reducidas si el paciente no come hortalizas de hoja.

Si se sospecha esteatorrea o trastorno de la absorción de otros nutrimentos, la anamnesis, las observaciones clínicas y las pruebas de laboratorio pueden ayudar a detectar el déficit de un nutrimento de la dieta, en especial de las vitaminas liposolubles A, D, E o K. De este modo, la presencia de signos de enfermedad metabólica ósea con fosfatasa alcalina elevada o valores séricos de calcio reducidos sugeriría malabsorción de vitamina D. El déficit de vitamina K se puede sospechar por un incremento del tiempo de protrombina en un individuo sin hepatopatía y que no está tomando anticoagulantes. La anemia macrocítica llevaría a pensar que puede existir malabsorción de cobalamina o ácido fólico. La presencia de anemia ferropénica en ausencia de hemorragias ocultas en el tubo digestivo en un varón o en una mujer no menstruante exigirá un estudio de malabsorción del hierro para excluir esprue, dado que el hierro se absorbe exclusivamente en el intestino delgado proximal.

No obstante, en algunas ocasiones la colecta cuantitativa de heces durante 72 h, de preferencia con una dieta definida, es necesaria para determinar el contenido de grasas en las heces y establecer la presencia de esteatorrea. Si existe, son necesarios más estudios para establecer los procesos fisiopatológicos responsables del defecto de la digestión-absorción de los lípidos de la dieta (cuadro 275-4). Algunos de estos estudios son prueba de Schilling, prueba de la D-xilosa, biopsia de mucosa duodenal, estudio radiológico del intestino delgado y pruebas de función pancreática exocrina.

Prueba de Schilling

Esta prueba se realiza para determinar la causa de la malabsorción de cobalamina. Dado que su absorción precisa de múltiples etapas, como los procesos gástrico, pancreático e ileal, la prueba de Schilling se puede utilizar también para valorar la integridad de estos órganos (cap. 92). La cobalamina está presente principalmente en la carne. Excepto en los vegetarianos estrictos, el déficit *dietético* de cobalamina es

extraordinariamente raro. La cobalamina de la dieta se une en el estómago a una glucoproteína denominada *proteína captadora de R*, que es sintetizada tanto en el estómago como en las glándulas salivales. Este complejo, cobalamina-proteína captadora de R, se forma en el medio ácido del estómago. Para la absorción de cobalamina es imprescindible la presencia de factor intrínseco, otra glucoproteína sintetizada y liberada por las células parietales gástricas, que permite su captación por receptores específicos de cobalamina presentes en el borde en cepillo de los enterocitos del íleon. Las enzimas proteasas pancreáticas rompen el complejo cobalamina-proteína captadora de R para liberar la cobalamina en el intestino delgado proximal, donde ésta se une al factor intrínseco.

Como consecuencia, la absorción de cobalamina puede ser anormal en los siguientes procesos:

1. Anemia perniciosa, una enfermedad en la cual la atrofia de origen inmunitario de las células parietales gástricas provoca la ausencia tanto de ácido gástrico como de secreción de factor intrínseco.

2. Pancreatitis crónica como consecuencia de déficit de proteasas pancreáticas que rompan el complejo cobalamina-proteína captadora de R. Aunque se ha descrito que 50% de los pacientes con pancreatitis crónica presentan una prueba de Schilling anormal que se corrige con la reposición de las enzimas pancreáticas, la presencia de anemia macrocítica sensible a la cobalamina es extraordinariamente rara en la pancreatitis crónica. Aunque ello es probable que refleje una diferencia en la digestión y absorción de la cobalamina de los alimentos respecto a la forma cristalina, la prueba de Schilling puede seguir utilizándose para valorar la función pancreática exocrina.

3. Aclorhidria o ausencia de otro factor secretado con el ácido que se encargue de separar la cobalamina de las proteínas alimentarias en que se encuentra. Hasta un tercio de los individuos mayores de 60 años presenta absorción escasa de vitamina B_{12} por su incapacidad de liberar la cobalamina de los alimentos; estas personas no presentan defectos en la absorción de vitamina B_{12} cristalina.

4. Síndromes de proliferación bacteriana, que son habitualmente secundarios a estasis en el intestino delgado y que producen déficit de cobalamina por la utilización que de ella hacen las bacterias (proceso denominado con frecuencia *síndrome del intestino estancado*) (véase más adelante).

5. Disfunción ileal (como consecuencia de inflamación o resección intestinal previa), debida a trastorno del mecanismo de captación de cobalamina-factor intrínseco por las células epiteliales del íleon.

La prueba de Schilling se realiza administrando cobalamina marcada con ^{58}Co y colectando la orina de 24 h, y exige que exista una función renal y vesical normales. La excreción urinaria de cobalamina reflejará su absorción siempre que los sitios de unión intrahepática de la cobalamina estén completamente ocupados. Para garantizar la saturación de estos sitios de unión hepática, de tal modo que toda la cobalamina radiomarcada absorbida se excrete por la orina, se administra 1 mg de cobalamina por vía intramuscular 1 h antes de la ingestión de la cobalamina radiomarcada. La prueba de Schilling puede ser anormal (definida habitualmente como una excreción en 24 h <10%) en anemia perniciosa, pancreatitis crónica, síndrome de asa ciega y enfermedades ileales (cuadro 275-6). Por tanto, siempre que se encuentre una prueba de Schilling anormal, se debe repetir pasado un tiempo la administración de cobalamina marcada con ^{58}Co, en este caso unida a factor intrínseco, a enzimas pancreáticas o después de un tratamiento de cinco días con antibióticos (en general tetraciclina). Una variación en el resultado de la prueba puede permitir detectar la falta de liberación de la cobalamina de las proteínas alimentarias. La cobalamina marcada se cocina con huevos batidos y se administra por vía oral. Los pacientes con aclorhidria eliminarán en la orina menos de 10% de la cobalamina marcada. Además de establecer la etiología del déficit de cobalamina, la prueba de Schilling permite delimitar el proceso patológico responsable de la esteatorrea, ya que hace posible valorar la

función ileal, pancreática e intestinal luminal. Por desgracia, en años recientes se ha practicado poco la prueba de Schilling porque a menudo no se cuenta con cobalamina marcada con radionúclido.

Cuadro 275-6. Resultados de la prueba de Schilling en diversas enfermedades que cursan con malabsorción de cobalamina (Cbl)

	^{58}Co-Cbl	Con factor intrínseco	Con enzimas pancreáticas	Después de 5 días de antibióticos
Anemia perniciosa	Reducida	Normal	Reducida	Reducida
Pancreatitis crónica	Reducida	Reducida	Normal	Reducida
Proliferación bacteriana	Reducida	Reducida	Reducida	Normal
Enfermedad ileal	Reducida	Reducida	Reducida	Reducida

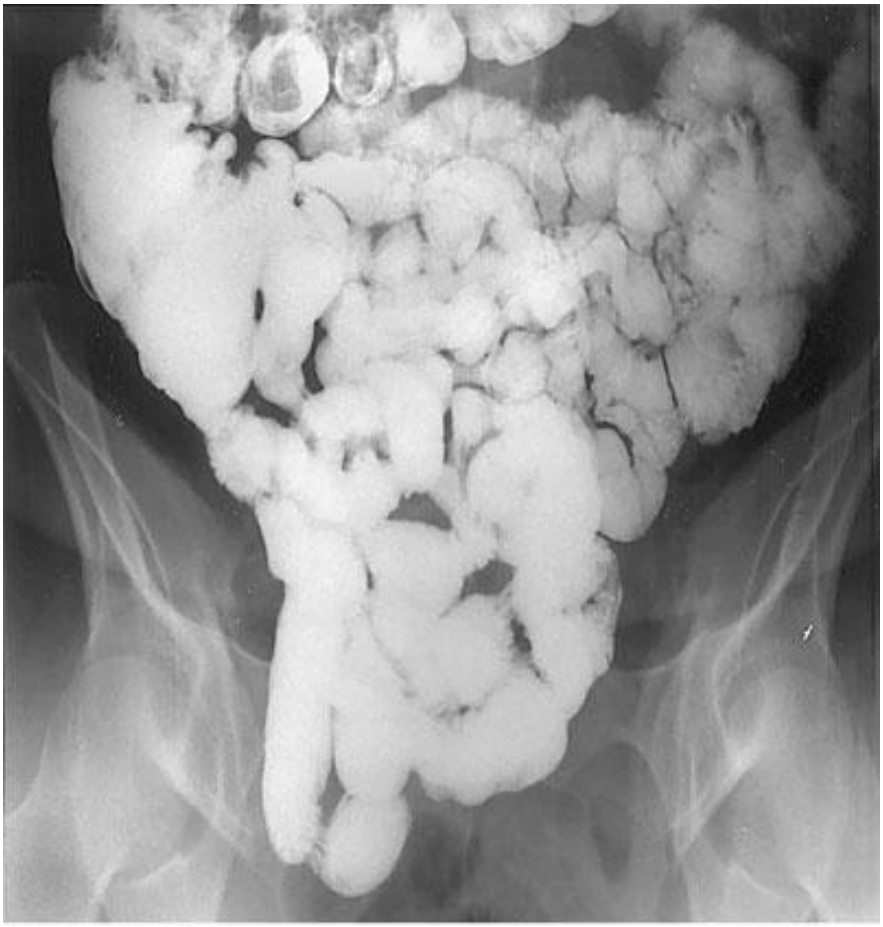
Prueba urinaria de la D-xilosa

La prueba de la D-xilosa para la absorción de carbohidratos permite valorar la función de la mucosa del intestino delgado proximal. La D-xilosa, una pentosa, es absorbida casi exclusivamente en el intestino delgado proximal. La prueba de la D-xilosa suele realizarse administrando 25 g y colectando la orina durante 5 h. Una prueba anormal (excreción <4.5 g) refleja principalmente la presencia de una enfermedad de la mucosa del duodeno y el yeyuno. La prueba también puede ser anormal en pacientes con síndrome de asa ciega (como consecuencia principalmente de una mucosa intestinal anormal), y puede dar un resultado falso positivo en pacientes con grandes acumulaciones de líquido en un tercer espacio (es decir, ascitis o líquido pleural). La facilidad para obtener una biopsia de la mucosa del intestino delgado proximal mediante endoscopia y la elevada tasa de falsos negativos de la prueba de la D-xilosa han hecho que disminuya su empleo. Cuando se sospecha una enfermedad de la mucosa intestinal, se debe realizar una biopsia.

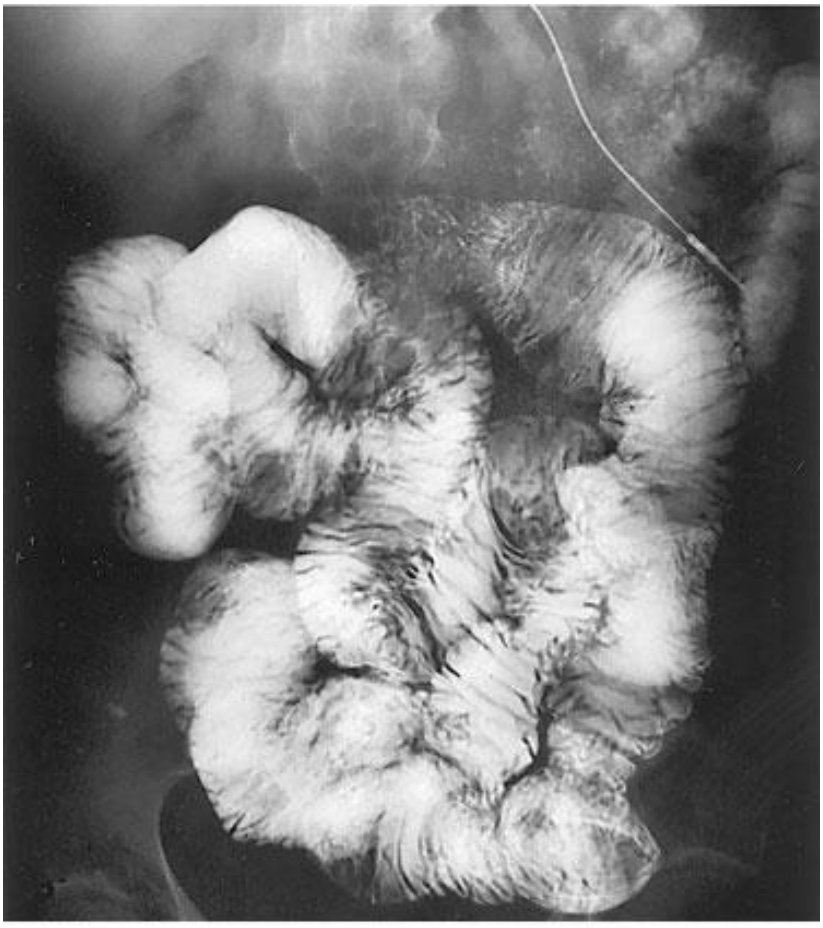
Estudios radiológicos

El estudio radiológico del intestino delgado con papilla de bario (estudio o serie intestinal) proporciona información importante en un paciente en el que se supone o sospecha malabsorción. Estos estudios suelen realizarse combinados con el examen de esófago, estómago y bulbo duodenal, y se administra una cantidad insuficiente de bario para permitir el examen adecuado de la mucosa del intestino delgado, especialmente del íleon. Por ello, muchos radiólogos especialistas en el aparato digestivo modifican la técnica del examen con bario del intestino delgado realizando una serie intestinal en la que se administra una gran cantidad de bario por vía oral sin examinar el esófago y el estómago, o haciendo un estudio de enteroclisis en el que se introduce una gran cantidad de bario en el duodeno mediante una sonda colocada bajo control radioscópico. Además, muchas de las características diagnósticas descritas inicialmente por los radiólogos para señalar la presencia de una enfermedad del intestino delgado (p. ej., floculación o segmentación) rara vez se ven con las suspensiones de bario actuales. En cualquier caso, en manos experimentadas un examen con papilla de bario sigue aportando información importante. Por ejemplo, cuando existe afección extensa de la mucosa, se puede observar dilatación del intestino o dilución del bario por el incremento de la secreción del líquido intestinal (fig. 275-3). Un estudio con contraste de bario normal *no* excluye enfermedad del intestino delgado. No obstante, la serie intestinal sigue siendo un medio muy útil para valorar la presencia de anomalías anatómicas, como estenosis y fístulas (como en la enfermedad de Crohn) o el síndrome de asa ciega (múltiples divertículos yeyunales), y para definir la magnitud de una resección quirúrgica previa.

FIGURA 275-3.



A



B



C



D

Exploración con contraste de bario del intestino delgado. *A.* Individuo normal. *B.* Esprue celíaco. *C.* Diverticulosis yeyunal. *D.* Enfermedad de Crohn. (Cortesía de *Morton Burrell, MD, Yale University.*)

Biopsia de la mucosa del intestino delgado

Una biopsia de la mucosa del intestino delgado es esencial como parte del estudio de un paciente con esteatorrea demostrada o diarrea crónica (que dura más de tres semanas) (cap. 35). El fácil acceso actual a las técnicas de endoscopia para explorar el estómago y el duodeno ha hecho que se utilicen de manera constante como método ordinario para obtener material histológico de la mucosa intestinal proximal. Las principales indicaciones de la biopsia del intestino delgado son: 1) estudio de un paciente con sospecha o demostración de esteatorrea, o con diarrea crónica, y 2) alteraciones difusas o focales de la mucosa del intestino delgado encontradas en una serie radiológica intestinal. Las lesiones que se observan en la biopsia del intestino delgado se pueden clasificar en tres grupos (cuadro 275-7): 1) difusas específicas; 2) segmentarias específicas, y 3) difusas inespecíficas.

1. *Lesiones difusas específicas.* Son relativamente escasas las enfermedades que se asocian con alteración de la absorción de nutrimentos y que presentan alteraciones histopatológicas específicas de la mucosa del intestino delgado en la biopsia. La enfermedad de Whipple se caracteriza por la presencia de macrófagos con tinción positiva mediante ácido peryódico y colorante de Schiff (*periodic acid-Schiff*, PAS) en la lámina propia, mientras que los bacilos también presentes suelen requerir identificación mediante microscopia electrónica (fig. 275-4). La *abetalipoproteinemia* se caracteriza por aspecto normal de la mucosa, excepto por la presencia de células absortivas de la mucosa que contienen lípidos en la fase posprandial y que desaparecen después de un período prolongado de ingestión libre de grasas o ayuno. El *déficit de inmunoglobulina* se asocia con diversos datos histopatológicos en la biopsia de la mucosa intestinal. La principal característica es ausencia o reducción considerable del número de células plasmáticas en la lámina propia; la estructura de la mucosa puede ser perfectamente normal o plana, es decir, con atrofia de las vellosidades. Dado que los pacientes con déficit de inmunoglobulinas a menudo están infectados por *Giardia lamblia*, los trofozoítos de *Giardia* muchas veces son visibles en la biopsia.

2. *Lesiones segmentarias específicas.* Diversas enfermedades se asocian con biopsias anormales de la mucosa intestinal, aunque sus lesiones características muchas veces adoptan una distribución en placas. Como consecuencia, las biopsias al azar o las que se realizan en ausencia de lesiones visibles endoscópicamente pueden no revelar estas características diagnósticas. El *linfoma* intestinal a veces se diagnostica a partir de una biopsia de la mucosa al identificar la presencia de células malignas en la lámina propia y la submucosa (cap. 97). La presencia de linfáticos dilatados en la submucosa, y algunas veces también en la lámina propia, indica *linfangiectasia* asociada a hipoproteinemia secundaria a la pérdida de proteínas en el intestino. La *gastroenteritis eosinófila* representa un grupo heterogéneo de trastornos con diversas presentaciones y síntomas y que comparten la presencia de un infiltrado eosinófilo en la lámina propia, con o sin eosinofilia periférica. La naturaleza irregular del infiltrado, así como su presencia en la submucosa, hace que muchas veces no se encuentre este dato histopatológico en la biopsia. Dado que en la *enfermedad de Crohn* la afección es submucosa, y no necesariamente continua, la biopsia de la mucosa no es la técnica de elección para diagnosticar la enfermedad de Crohn duodenal (cap. 276). Los depósitos de amiloide pueden identificarse por la tinción con rojo Congo en algunos pacientes con *amiloidosis* que afecta al intestino (cap. 310).

   Diversos microorganismos pueden identificarse mediante biopsias intestinales, lo que permite establecer un diagnóstico correcto. Muchos de ellos se asocian con diarrea en individuos inmunodeficientes, en especial los que presentan infección por VIH, y entre ellos se incluyen *Cryptosporidium, Isospora belli*, citomegalovirus, *Mycobacterium avium-intracellulare* y *G. lamblia.*

3. *Lesiones difusas inespecíficas.* El *esprue celíaco* presenta un aspecto mucoso característico en la biopsia del duodeno o el yeyuno proximal, aunque no es diagnóstico de la enfermedad. Éste se establece mediante la respuesta clínica, histológica e inmunológica a una dieta sin gluten. El *esprue tropical* conlleva datos

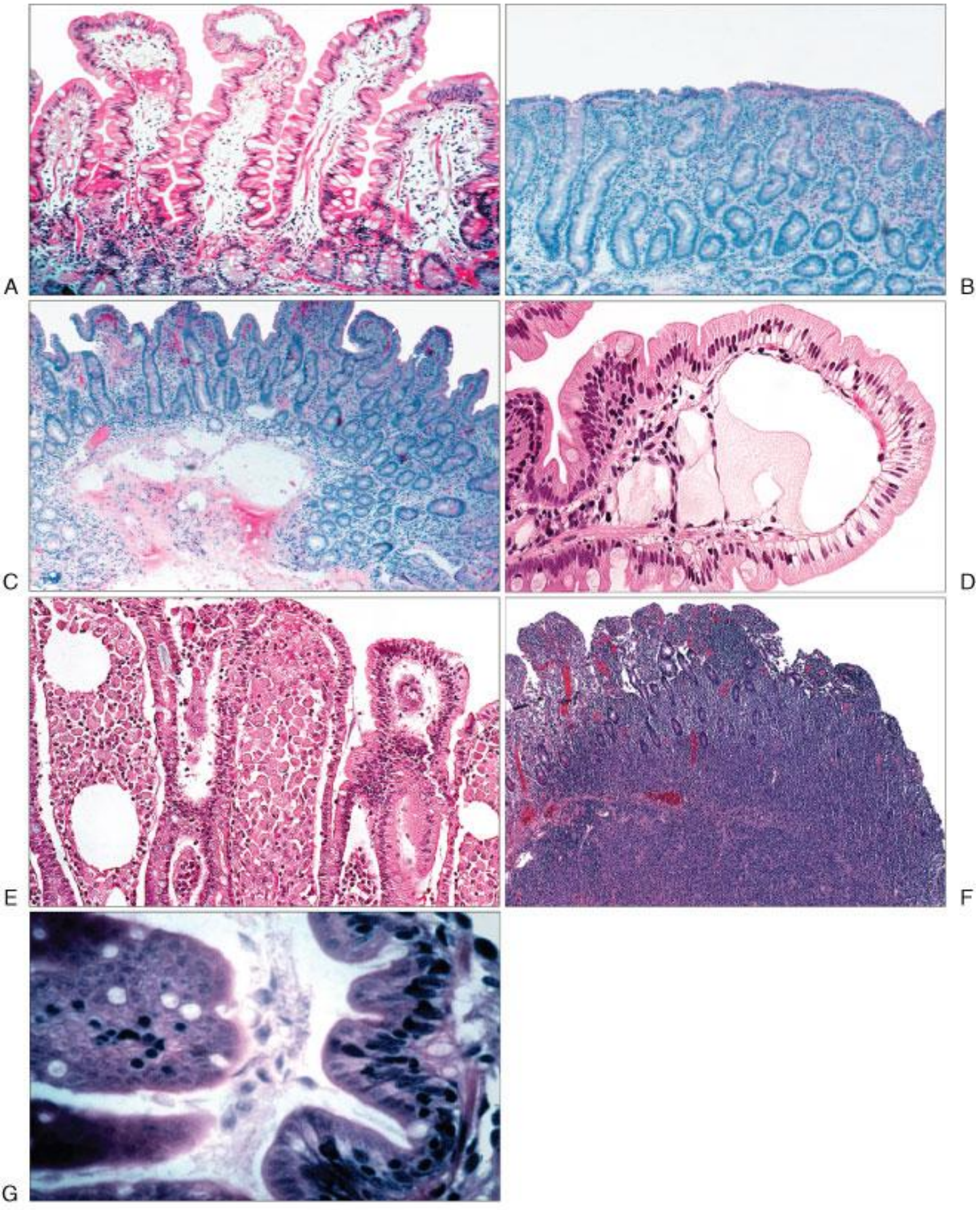
histopatológicos similares a los del esprue después de una estancia en una zona tropical o subtropical, pero no responde a la restricción de gluten; con frecuencia los síntomas mejoran con la administración de antibióticos y folato.

Cuadro 275-7. Enfermedades que pueden diagnosticarse con biopsias de la mucosa del intestino delgado

Lesiones	Datos fisiopatológicos
Difusas específicas	
Enfermedad de Whipple	La lámina propia contiene macrófagos con material PAS+
Agammaglobulinemia	Ausencia de células plasmáticas; vellosidades normales o ausentes ("mucosa plana")
Abetalipoproteinemia	Vellosidades normales; células epiteliales vacuoladas con grasa posprandialmente
Segmentarias específicas	
Linfoma intestinal	Células malignas en lámina propia y submucosa
Linfangiectasia intestinal	Linfáticos dilatados; vellosidades engrosadas
Gastroenteritis eosinófila	Infiltración por eosinófilos de la lámina propia y la mucosa
Amiloidosis	Depósitos de amiloide
Enfermedad de Crohn	Granulomas no caseificantes
Infección por uno o más microorganismos (véase el texto)	Microorganismos específicos
Mastocitosis	Infiltración por mastocitos de la lámina propia
Difusa, inespecífica	
Esprue celíaco	Vellosidades cortas o ausentes; infiltrado mononuclear; lesión de células epiteliales; hipertrofia de criptas
Esprue tropical	Similar al esprue celíaco
Proliferación bacteriana	Lesión segmentaria de las vellosidades; infiltración de linfocitos
Déficit de folato	Vellosidades cortas, disminución de mitosis en las criptas; megalocitosis
Déficit de vitamina B_{12}	Similar al déficit de folato
Enteritis por radiación	Similar al déficit de folato
Síndrome de Zollinger-Ellison	Ulceración y erosión de la mucosa por el ácido
Malnutrición proteinocalórica	Atrofia de vellosidades; proliferación bacteriana secundaria
Enteritis inducida por fármacos	Histología variable

Nota: PAS+, tinción con ácido peryódico y colorante de Schiff positiva.

FIGURA 275-4.



Biopsias de mucosa del intestino delgado. *A.* Individuo normal. *B.* Esprue celíaco no tratado. *C.* Esprue celíaco tratado. *D.* Linfangiectasia intestinal. *E.* Enfermedad de Whipple. *F.* Linfoma. *G.* Giardiosis. (Cortesía de *Marie Robert, MD, Yale University.*)

En los pacientes con esteatorrea es necesario valorar la *función exocrina pancreática*, que con frecuencia está alterada en la pancreatitis crónica. Sin embargo, ninguna prueba permite valorarla bien. La endoscopia proporciona una excelente valoración de la anatomía del conducto pancreático, pero **no** de la función exocrina (cap. 293). Un estudio no invasor (prueba de la bentiromida) de la función pancreática exocrina está basado en la ingestión de un péptido que contiene ácido *p*-aminobenzoico (p-*aminobenzoic acid*, PABA). Después de que el PABA es desdoblado por las proteasas pancreáticas, se libera, absorbe y excreta por orina. El decremento de la proteólisis induce un descenso de la excreción urinaria de PABA. Esta prueba no es sensible ni específica.

En el cuadro 275-8 se resumen los resultados de la prueba de la D-xilosa, la prueba de Schilling y la biopsia de la mucosa intestinal en pacientes con cinco causas diferentes de esteatorrea.

Cuadro 275-8. Resultados de los estudios diagnósticos en diferentes casos de esteatorrea

	Prueba de D-xilosa	Prueba de Schilling	Biopsia de mucosa duodenal
Pancreatitis crónica	Normal	50% anormal; si es anormal, se normaliza con enzimas pancreáticas	Normal
Síndrome de proliferación bacteriana	Normal o sólo ligeramente anormal	Con frecuencia anormal; si es anormal se normaliza después de los antibióticos	Por lo común normal
Enfermedad ileal	Normal	Anormal	Normal
Esprue celíaco	Disminuida	Normal	Anormal; probablemente "plana"
Linfangiectasia intestinal	Normal	Normal	Anormal; "linfáticos dilatados"

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Enfermedades específicas

Esprue celíaco

El esprue celíaco es una causa común de malabsorción de uno o más nutrimentos en sujetos de raza blanca, particularmente en los que tienen ascendencia europea. La incidencia estimada en Estados Unidos puede llegar a una de cada 13 personas. Se le han dado diferentes nombres, como esprue, esprue no tropical, enfermedad celíaca (en niños), enfermedad celíaca del adulto y enteropatía sensible al gluten. Su etiología es desconocida, aunque los factores ambientales, genéticos e inmunitarios son importantes. Presenta manifestaciones variables, que son casi todas secundarias a la malabsorción de nutrimentos, y una evolución natural variada, con comienzo de los síntomas entre el primero y el octavo decenios de la vida.

La característica esencial del esprue la constituyen la anormalidad de la mucosa intestinal en la biopsia (fig. 275-4), y la respuesta de los síntomas (malabsorción) y los cambios histológicos a la eliminación del gluten de la dieta. Los cambios histopatológicos tienen una distribución de gravedad creciente del intestino proximal al distal, lo que probablemente refleje la exposición de la mucosa intestinal a cantidades distintas de gluten procedente de la dieta; la intensidad de los síntomas depende de la extensión de estos cambios histopatológicos.

Los síntomas del esprue pueden aparecer con la introducción de los cereales en la dieta del lactante, aunque con frecuencia se produce una remisión espontánea durante el segundo decenio de la vida que puede ser permanente, o ir seguida de la reaparición de los síntomas varios años después. En otros pacientes los síntomas del esprue aparecen por primera vez a cualquier edad durante la vida adulta. En muchos casos son frecuentes las remisiones y exacerbaciones espontáneas. Los síntomas oscilan desde una importante malabsorción de múltiples nutrimentos con diarrea, esteatorrea, pérdida de peso y las consecuencias de la disminución de los nutrimentos (es decir, anemia y enfermedad metabólica ósea) a la ausencia de cualquier síntoma gastrointestinal, pero con signos de disminución de un único nutrimento (p. ej., déficit de hierro o folato, osteomalacia o edemas por pérdida de proteínas). Muchos familiares asintomáticos de los pacientes presentan también esprue, demostrado por biopsia intestinal o por estudios serológicos (p. ej., determinación de anticuerpos antiendomisio).

Etiología

La etiología del esprue es desconocida, aunque factores ambientales, genéticos e inmunitarios

parecen contribuir a su desarrollo.

Un factor *ambiental* es la clara asociación de la enfermedad con la gliadina, un compuesto del gluten presente en trigo, cebada, arroz y, en pequeñas proporciones, avena. Tal asociación se demuestra por el efecto benéfico de la restricción de gluten en el tratamiento, y porque su instilación en el recto y el íleon distal aparentemente normales de pacientes con esprue puede provocar cambios morfológicos en cuestión de horas.

La presencia de un componente *inmunitario* en la etiología de la enfermedad se sospecha por tres razones. En primer lugar, hay anticuerpos séricos IgA antigliadina y antiendomisio, aunque no se sabe si son primarios o secundarios a la lesión del tejido. El anticuerpo antiendomisio tiene sensibilidad y especificidad de 90 a 95%, en ese orden, y su antígeno es la transglutaminasa del tejido. A menudo se usan estudios con anticuerpos para identificar a pacientes de esprue celíaco; se necesita una muestra de duodeno para biopsia en quienes tienen los anticuerpos mencionados. La relación de este autoanticuerpo con los mecanismos patógenos responsables del esprue todavía no está demostrada. En cualquier caso, sin duda este anticuerpo es extraordinariamente útil para dilucidar la prevalencia real del esprue en la población general, y puede proporcionar importantes claves sobre su etiología. En segundo lugar, el tratamiento con prednisolona durante cuatro semanas de un paciente con esprue que sigue comiendo gluten induce una remisión y da al epitelio duodenal plano un aspecto más normal. En tercer lugar, los péptidos de gliadina interactúan con células T específicas para gliadina, que a su vez pueden actuar como mediadoras de la lesión hística o provocar la liberación de una o más citocinas que son las responsables de la lesión del tejido.

También parecen estar implicados en el esprue *factores genéticos*. Su incidencia varía ampliamente entre los distintos grupos de población (alta entre los blancos, baja en negros y orientales), y es de 10% en los parientes de primer grado de los pacientes con esprue. Además, alrededor de 95% de los pacientes con esprue expresan el alelo del antígeno leucocítico humano (*human leukocyte antigen*, HLA) DQ2, mientras que sólo una minoría de todas las personas que expresan el DQ2 presentan esprue.

Diagnóstico

Es necesario realizar una biopsia del intestino delgado para establecer el diagnóstico de esprue (fig. 275-4). La biopsia debe realizarse en pacientes con síntomas y datos de laboratorio sugerentes de malabsorción o carencia de nutrimentos. Dado que la presentación del esprue con frecuencia es sutil, sin malabsorción o déficit nutricional evidentes, es importante no mantener criterios muy estrictos para realizar una biopsia. Es más prudente hacerla que efectuar otra prueba más de absorción intestinal, que nunca permite excluir o establecer completamente este diagnóstico.

El diagnóstico de esprue exige la presencia de alteraciones histopatológicas características en la biopsia de intestino delgado, junto con una respuesta clínica e histológica rápida a la instauración de una dieta sin gluten. Si los estudios serológicos han detectado la presencia de anticuerpos antiendomisio IgA o anticuerpos rTG, también deben desaparecer cuando se inicia la dieta sin

gluten. Los cambios que se observan en la biopsia de duodeno o yeyuno están restringidos a la mucosa y consisten en: 1) ausencia o reducción de la altura de las vellosidades, lo que confiere un aspecto aplanado; 2) mayor pérdida de células vellosas asociada a incremento de la proliferación de las células de las criptas, lo que da lugar a hiperplasia de éstas y pérdida de estructuras vellosas, con la consiguiente atrofia de las vellosidades, pero no de la mucosa; 3) aspecto cuboide y núcleos que no están orientados basalmente en las células epiteliales superficiales, y aumento de los linfocitos intraepiteliales, y 4) aumento de los linfocitos y de las células plasmáticas en la lámina propia (fig. 275-4B). Aunque estas características histopatológicas son propias del esprue celíaco, *no* son diagnósticas porque se puede encontrar un aspecto histológico similar en el esprue tropical, la enteritis eosinófila y la intolerancia a las proteínas de la leche en niños, y ocasionalmente también en caso de linfomas, proliferación bacteriana, enfermedad de Crohn y gastrinoma con hipersecreción ácida. No obstante, la presencia de un aspecto histopatológico característico que vuelve a la normalidad después de iniciar una dieta sin gluten sí establece el diagnóstico de esprue (fig. 275-4C). No es necesario volver a administrar gluten con o sin biopsia adicional de intestino delgado.

Falta de respuesta a la restricción del gluten

La causa más frecuente de persistencia de los síntomas en un paciente que cumple todos los criterios para el diagnóstico de esprue es que siga tomando gluten. El gluten es ubicuo y es necesario un esfuerzo considerable para excluirlo totalmente de la dieta. El uso de harina de arroz en lugar de la de trigo es muy útil, y diversos grupos de apoyo proporcionan importante ayuda a los pacientes con esprue y sus familias. Alrededor de 90% de los pacientes con datos característicos del esprue reaccionan a la eliminación completa del gluten de la dieta. El resto representa un grupo heterogéneo (cuyo trastorno con frecuencia se denomina *esprue resistente*) en el que se incluyen pacientes que: 1) responden a la restricción de otras proteínas de la dieta, como las de la soya; 2) responden a los glucocorticoides; 3) son "temporales"; es decir, los datos clínicos y morfológicos desaparecen después de meses o años, o 4) no responden a ninguna de estas medidas y tienen una evolución letal, con o sin complicaciones demostradas del esprue, como el desarrollo de linfoma intestinal de linfocitos T.

Mecanismo de la diarrea

La diarrea del esprue tiene varios mecanismos patógenos. Puede ser secundaria a: 1) esteatorrea, que es principalmente resultado de los cambios de la función de la mucosa yeyunal; 2) déficit secundario de lactasa, como consecuencia de los cambios de la función enzimática del borde en cepillo yeyunal; 3) malabsorción de ácidos biliares, de la que resulta secreción de líquido inducida por éstos en el colon, en los casos con enfermedad más extensa que afecta al íleon, y 4) secreción endógena de líquidos como consecuencia de la hiperplasia de las criptas. Los pacientes con afección más grave por el esprue pueden obtener una mejoría temporal *restringiendo la lactosa y las grasas de la dieta* mientras se esperan los efectos completos de la restricción del gluten, que constituye el principal tratamiento.

Enfermedades asociadas

El esprue se asocia a dermatitis herpetiforme (DH), aunque todavía no ha sido posible explicar la causa de esta asociación. Los pacientes con DH presentan lesiones papulovesiculares características que responden a la dapsona. Casi todos los pacientes con DH tienen alteraciones histopatológicas en el intestino delgado compatibles con esprue, aunque por lo común mucho más leves y de distribución menos difusa. La mayoría de los pacientes con DH presentan síntomas digestivos leves o permanecen asintomáticos. Por el contrario, pocos enfermos con esprue tienen dermatitis herpetiforme.

El esprue se vincula también con diabetes mellitus tipo 1 y con déficit de IgA. La importancia clínica del primer vínculo es que aunque la diarrea acuosa grave sin indicios de malabsorción es más frecuente en los pacientes con "diarrea diabética" diarrea diabética (cap. 323), en ocasiones se debe considerar la posibilidad de realizar una biopsia de intestino delgado para excluir esta asociación.

Complicaciones

La complicación más importante del esprue es el desarrollo de un tumor maligno. Los pacientes con esta enfermedad presentan mayor incidencia de tumores gastrointestinales y no gastrointestinales, así como de linfomas intestinales. Por razones desconocidas la incidencia de linfomas en pacientes con esprue es más alta en Irlanda y en el Reino Unido que en Estados Unidos. La posibilidad del linfoma debe tomarse en consideración siempre que un paciente con esprue que previamente estaba evolucionando bien con una dieta sin gluten deje de responder a este régimen, o que un paciente que presente signos clínicos e histopatológicos compatibles con esprue no responda a la exclusión del gluten de la dieta. Otras complicaciones posibles son el desarrollo de úlceras intestinales independientemente del linfoma, el llamado esprue resistente (véase antes) y el esprue colagenoso. En el *esprue colagenoso* existe una capa de material de tipo colágeno por debajo de la membrana basal; estos pacientes no suelen reaccionar a la exclusión del gluten de la dieta y con frecuencia tienen mal pronóstico.

Esprue tropical

El esprue tropical es un síndrome mal comprendido que afecta tanto a expatriados como a nativos de ciertas zonas tropicales, y se manifiesta por diarrea crónica, esteatorrea, pérdida de peso y carencias nutricionales, entre las que se incluyen las de folato y cobalamina. Esta enfermedad afecta a 5 a 10% de la población en algunas regiones tropicales.

La diarrea crónica en un medio tropical se debe habitualmente a infecciones producidas por *G. lamblia, Yersinia enterocolitica, C. difficile, Cryptosporidium parvum* y *Cyclospora cayetanensis*, entre otros microorganismos. El esprue tropical no debe considerarse dentro del diagnóstico diferencial mientras no se haya excluido la presencia de quistes y trofozoítos en tres muestras de heces. → ***Las infecciones crónicas del aparato digestivo y la diarrea en pacientes con o sin***

SIDA se exponen en los capítulos 113 y 173.

La mucosa del intestino delgado en individuos que viven en zonas tropicales no es idéntica a la de los que residen en climas templados. Las biopsias revelan una modificación leve de la estructura de las vellosidades, con un discreto incremento de las células mononucleares en la lámina propia, en ocasiones tan intenso como el que se observa en el esprue. Estos cambios se observan tanto en residentes nativos como en expatriados que viven en regiones tropicales, suelen relacionarse con disminuciones moderadas de la función absortiva y se normalizan cuando el individuo se muda o vuelve a una zona templada. Algunos autores han sugerido que los cambios que se observan en la enteropatía tropical y en el esprue representan diferentes grados de un espectro de una sola entidad, aunque no se cuenta con pruebas convincentes que apoyen esta hipótesis.

Etiología

La etiología del esprue tropical es desconocida; sin embargo, dado que reacciona a los antibióticos, el consenso actual es que lo causan uno o más microorganismos infecciosos. En cualquier caso, siguen existiendo muchas incertidumbres sobre la etiología y patogenia de esta enfermedad. En primer lugar, su aparición no se distribuye de forma homogénea por todas las regiones tropicales; por el contrario, ocurre en lugares específicos como el sur de la India, Filipinas y diversas islas del Caribe (p. ej., Puerto Rico, Haití), mientras que rara vez se encuentra en África, Jamaica o el sudeste asiático. En segundo lugar, un individuo ocasional no manifestará síntomas del esprue tropical sino hasta mucho tiempo después de haber abandonado un área endémica. Ésta es la razón por la que el término original para el esprue celíaco era el de *esprue no tropical* para distinguirlo de la forma tropical. En tercer lugar, se han identificado múltiples microorganismos en el aspirado yeyunal, aunque los datos tienen poca congruencia entre unos estudios y otros. En algunos estudios sobre el esprue tropical se ha implicado a *Klebsiella pneumoniae, Enterobacter cloacae* o *E. coli*, mientras que otras investigaciones señalan la participación de una toxina producida por una o más de estas bacterias. En cuarto lugar, la incidencia del esprue tropical parece haber disminuido considerablemente durante el último decenio. Se ha especulado con que esta reducción de la incidencia se debe al empleo más difundido de antibióticos en la diarrea aguda, en especial en viajeros que van a regiones tropicales desde países templados. En quinto lugar, es necesario clarificar el cometido de la carencia de ácido fólico en la patogenia del esprue tropical. El ácido fólico se absorbe exclusivamente en el duodeno y el yeyuno proximal, y la mayoría de los pacientes con esprue tropical presentan signos de malabsorción y decremento de folato. Aunque el déficit de folato puede provocar cambios en la mucosa del intestino delgado que se corrigen al reponerlo, los primeros estudios que comunicaron que el esprue tropical podía curarse con ácido fólico no explicaron la "agresión" que era inicialmente responsable de la malabsorción del folato.

El patrón clínico del esprue varía en diferentes zonas del mundo (p. ej., el de la India difiere del de Puerto Rico). No es raro que los individuos de la India refieran inicialmente una enteritis aguda antes de sufrir esteatorrea y malabsorción. Por el contrario, los habitantes de Puerto Rico presentan un comienzo más gradual de los síntomas y una respuesta mejor a los antibióticos que en la

enfermedad producida en otros lugares. El esprue tropical de las diferentes regiones del mundo puede no ser la misma enfermedad; es posible que se trate de entidades clínicas similares pero con causas diferentes.

Diagnóstico

La prueba diagnóstica de elección del esprue tropical es una biopsia intestinal, que muestra anormalidad de la mucosa en un individuo con diarrea crónica y signos de malabsorción, que reside o ha vivido recientemente en un país tropical. La biopsia del intestino delgado no presenta características patognomónicas de la enfermedad, aunque recuerda al esprue y a veces es indistinguible de él (fig. 275-4). La biopsia del esprue tropical presentará menos alteraciones en la estructura de las vellosidades y más infiltrado mononuclear de la lámina propia. Al contrario de lo que se observa en el esprue celíaco, las características histológicas del esprue tropical están presentes con intensidad similar a lo largo de todo el intestino, y la exclusión del gluten de la dieta no produce mejoría clínica ni histopatológica del cuadro.

Tratamiento

Los antibióticos de amplio espectro y el ácido fólico son en general curativos, en particular si el paciente abandona el área tropical y no vuelve. Deben administrarse tetraciclinas hasta por seis meses y suelen producir mejoría en una a dos semanas. El ácido fólico administrado como monoterapia induce una remisión hematológica, así como mejoría del apetito, aumento de peso y algunos cambios morfológicos en la biopsia de intestino delgado. Dada la intensa carencia de folato, habitualmente se administra ácido fólico con los antibióticos.

Síndrome de intestino corto

Éste es un término descriptivo que agrupa los muy diversos problemas clínicos que con frecuencia se producen después de la resección de longitudes variables del intestino delgado. Los factores que determinan tanto el tipo como el grado de los síntomas son: 1) el segmento específico (yeyuno o íleon) resecado; 2) la longitud del segmento resecado; 3) la integridad de la válvula ileocecal; 4) si también se reseca alguna porción del colon; 5) la presencia de enfermedad residual en el intestino restante o en el colon (p. ej., enfermedad de Crohn, isquemia mesentérica), y 6) el grado de adaptación del intestino restante. El síndrome de intestino corto puede producirse a cualquier edad; afecta desde neonatos hasta ancianos.

En los adultos tres situaciones exigen resecciones intestinales: 1) isquemia mesentérica producida por ateroesclerosis, fenómenos trombóticos y vasculitis; 2) enfermedades primarias de mucosa y submucosa, como la enfermedad de Crohn, y 3) intervenciones sin enfermedad previa del intestino delgado, como en caso de traumatismos y derivaciones yeyunoileales por obesidad.

Después de la resección del intestino delgado, el segmento residual experimenta una adaptación tanto estructural como funcional que puede requerir de seis a 12 meses. La ingesta ininterrumpida de nutrimentos y calorías de los alimentos es necesaria para estimular la adaptación a través del

contacto directo con la mucosa intestinal, la liberación de una o más hormonas intestinales y las secreciones pancreáticas y de vías biliares. Por ello, es importante conservar la nutrición enteral y la administración de calorías, en particular en los comienzos del posoperatorio, incluso si se realizó una ablación intestinal amplia que obligó a usar nutrición parenteral total (*total parenteral nutrition*, TPN). Durante varios meses no se conocerá la capacidad que tienen tales enfermos de absorber nutrimentos, sino hasta que se haya completado la adaptación.

Múltiples factores, además de la ausencia de la mucosa intestinal (necesaria para la absorción tanto de lípidos como de líquidos y electrólitos), contribuyen a la diarrea y a la esteatorrea de estos pacientes. La resección del íleon, y especialmente de la válvula ileocecal, con frecuencia conlleva una diarrea más intensa que en la resección yeyunal. Cuando falta parte o la totalidad del yeyuno la diarrea puede ser producida por un incremento del ingreso de sales biliares al colon, lo que estimula la secreción de líquidos y electrólitos. La ausencia de válvula ileocecal induce también decremento del tiempo de tránsito intestinal y proliferación de bacterias procedentes del colon. La intolerancia a la lactosa como consecuencia de la resección de la mucosa que contiene lactasa, así como de la hipersecreción gástrica, contribuyen asimismo a la diarrea.

Además de diarrea o esteatorrea (o ambas), en algunos pacientes se pueden observar también otros síntomas no intestinales. En los enfermos en que se reseca el intestino delgado y queda el colon intacto se observa un incremento significativo en la frecuencia de cálculos renales de oxalato cálcico a causa de la mayor absorción de oxalato en el colon, con la consiguiente hiperoxaluria (llamada *hiperoxaluria entérica*). Dado que son relativamente pocos los alimentos ricos en oxalato (p. ej., espinacas, ruibarbo o té), la restricción dietética sola no es un tratamiento adecuado. La colestiramina (una resina de intercambio aniónico) y el calcio han demostrado ser útiles en la reducción de la hiperoxaluria. De modo similar, se observa un incremento en la incidencia de cálculos biliares de colesterol relacionado con una menor cantidad total de ácidos biliares, lo que provoca supersaturación de colesterol en la bilis vesicular. En muchos pacientes ocurre hipersecreción gástrica de ácido después de la resección de grandes porciones del intestino delgado. La etiología no está clara, pero tal vez se relacione con la pérdida de la inhibición hormonal de la secreción de ácido o con el incremento de los valores de gastrina a causa de un menor catabolismo intestinal de la gastrina circulante. La secreción de ácido gástrico que resulta puede ser un factor significativo para que ocurran diarrea y esteatorrea. Un pH reducido en el duodeno puede inactivar la lipasa pancreática o precipitar los ácidos biliares duodenales, incrementado así la esteatorrea, y un aumento de la secreción gástrica puede crear una sobrecarga de volumen relativa dada la menor capacidad absortiva del intestino delgado. Inhibir la secreción del ácido gástrico con inhibidores de la bomba de protones o antagonistas de los receptores H_2 puede ayudar a reducir la diarrea y la esteatorrea.

Tratamiento

El tratamiento del síndrome de intestino corto depende de la gravedad de los síntomas y de la capacidad del individuo de mantener el equilibrio calórico y electrolítico sólo con la ingesta oral. El

tratamiento inicial consiste en el empleo prudente de opiáceos (incluyendo codeína) para reducir la producción de heces y establecer una dieta eficaz. La dieta inicial debe ser pobre en grasas y rica en carbohidratos para reducir al mínimo la diarrea que resulta de la secreción de líquido en el colon estimulada por ácidos grasos. Se debe probar con MCT (véase antes), una dieta pobre en lactosa y diversas dietas ricas en fibra. En ausencia de válvula ileocecal, la posibilidad de proliferación bacteriana debe contemplarse y tratarse. Si la hipersecreción de ácido gástrico está contribuyendo a la diarrea y a la esteatorrea, un inhibidor de la bomba de protones puede resultar útil. Ninguna de estas maniobras terapéuticas suele proporcionar una solución instantánea, aunque sí reducirá la diarrea incapacitante.

También es necesario vigilar las concentraciones de vitaminas y minerales del paciente, e iniciar el tratamiento de reposición cuando esté indicado. Los segmentos más sensibles, y que por tanto es necesario vigilar más estrechamente, son vitaminas liposolubles, folato, cobalamina, calcio, hierro, magnesio y cinc. Si estas estrategias no son útiles, la TPN domiciliaria es un tratamiento ya establecido que se puede mantener durante muchos años. Está empezando a utilizarse el trasplante intestinal como un posible tratamiento en individuos que han sufrido resección extensa del intestino y que no se pueden mantener sin nutrición parenteral total.

Síndrome de proliferación bacteriana

Este síndrome comprende un grupo de trastornos que cursan con diarrea, esteatorrea y anemia macrocítica, cuya característica común es la proliferación de las bacterias del colon en el intestino delgado. Esta proliferación bacteriana se debe a la estasis causada por trastornos del peristaltismo (es decir, una *estasis funcional*), cambios en la anatomía intestinal (esto es, *estasis anatómica*) o una comunicación directa entre el intestino delgado y el colon. Estos trastornos también se han denominado *síndrome de intestino estancado* o *síndrome de asa ciega.*

Patogenia

Las manifestaciones de los síndromes de proliferación bacteriana son una consecuencia directa de la presencia de cantidades crecientes de flora bacteriana del colon, como *E. coli* o *Bacteroides*, en el intestino delgado. La *anemia macrocítica* se debe al déficit de cobalamina y no de folato. Una gran parte de las bacterias necesitan cobalamina para prosperar y a medida que aumenta la concentración bacteriana agotan la escasa cobalamina que se ingiere con la dieta. La *esteatorrea* se debe a un trastorno en la formación de micelas como consecuencia de la baja concentración intraduodenal de ácidos biliares y a la presencia de ácidos biliares no conjugados. Ciertas bacterias, por ejemplo *Bacteroides*, desconjugan los ácidos biliares conjugados a formas no conjugadas. En presencia de proliferación bacteriana, estos ácidos biliares se pueden absorber más rápidamente que los conjugados, y como consecuencia se reduce la concentración intraduodenal de ácidos biliares. Además, la CMC de los ácidos biliares no conjugados es más alta que la de los conjugados, lo que induce un decremento de la formación de micelas. La *diarrea* se debe, al menos en parte, a la esteatorrea, cuando ésta existe. No obstante, algunos pacientes manifiestan diarrea *sin*

esteatorrea, y en tal caso se supone que las bacterias del colon están produciendo una o más enterotoxinas bacterianas que son las responsables de la secreción de líquido y de la diarrea.

Etiología

La etiología de estos diferentes trastornos es la proliferación bacteriana en la luz del intestino delgado a causa de la estasis anatómica o funcional, o una comunicación entre el intestino delgado, relativamente estéril, y el colon, con sus elevadas concentraciones de bacterias aerobias y anaerobias. Se conocen múltiples ejemplos de estasis anatómica: 1) presencia de uno o más divertículos (tanto en el duodeno como en el yeyuno) (fig. 275-3*C*); 2) fístulas y estenosis relacionadas con la enfermedad de Crohn (fig. 275-3*D*); 3) un asa aferente duodenal proximal después de gastrectomía subtotal con gastroyeyunostomía; 4) derivación intestinal, por ejemplo para el tratamiento de la obesidad, y 5) dilatación en el sitio de una anastomosis intestinal previa. Estas alteraciones anatómicas suelen vincularse con la pérdida de la continuidad del peristaltismo propagado en uno o más segmentos del intestino, lo que origina estasis y proliferación bacteriana. Los síndromes de proliferación bacteriana excesiva también ocurren en ausencia de un asa anatómica ciega, en caso de estasis funcional. Se observan disminución del peristaltismo y proliferación bacteriana en ausencia de un asa ciega en la esclerodermia (enfermedad en que existe dismotilidad en esófago e intestino delgado) (cap. 303), y también en la estenosis de intestino delgado que ocurre en la enfermedad de Crohn o en casos de anastomosis intestinales. La estasis funcional y la proliferación bacteriana se pueden asociar también a diabetes mellitus, o producirse en el intestino delgado cuando existe una comunicación directa con el colon, como en la resección ileocólica, o algunas veces después de realizar una anastomosis enterocólica, que permite la entrada de bacterias en el intestino delgado por la eliminación de la válvula ileocecal.

Diagnóstico

El diagnóstico debe sospecharse cuando se observa un valor sérico bajo de cobalamina combinado con uno alto de folato, ya que las bacterias entéricas con frecuencia producen compuestos de folato que se absorben en el duodeno. Lo ideal es que el diagnóstico del síndrome de proliferación bacteriana se realice demostrando un incremento de la presencia de bacterias aerobias o anaerobias de la microflora del colon en el aspirado yeyunal obtenido mediante sonda nasogástrica. No obstante, esta prueba específica rara vez está disponible, y el diagnóstico de proliferación bacteriana se realiza mediante la prueba de Schilling (cuadro 275-6), que puede ser anormal después de la administración de cobalamina marcada con ^{58}Co, con o sin factor intrínseco. Después de administrar tetraciclinas durante cinco días la prueba de Schilling da un resultado normal, lo que confirma el diagnóstico de sospecha. Se ha utilizado la medición de hidrógeno en el aliento después de administrar lactosa para detectar la proliferación bacteriana excesiva.

Tratamiento

El tratamiento primario debe dirigirse siempre que sea posible a la corrección quirúrgica del asa ciega anatómica. En ausencia de estasis funcional es importante definir las relaciones anatómicas

responsables de la proliferación bacteriana y la estasis. Por ejemplo, la proliferación bacteriana secundaria a estenosis, la presencia de uno o más divertículos o un asa aferente proximal se pueden curar corrigiendo quirúrgicamente la alteración anatómica. Por el contrario, la estasis funcional de la esclerodermia o ciertas estasis anatómicas (p. ej., los divertículos yeyunales múltiples) no se pueden corregir con cirugía, y es necesario tratarlas con antibióticos de amplio espectro. Hace un tiempo las tetraciclinas eran el tratamiento de elección, pero la resistencia creciente a ellas ha motivado que sean desplazadas por otros antibióticos como metronidazol, amoxicilina/ácido clavulánico y las cefalosporinas. Los antibióticos se deben administrar durante aproximadamente tres semanas hasta que los síntomas remitan. Dado que la evolución natural de estos trastornos es crónica, los antibióticos no deben administrarse de manera continua y los síntomas suelen remitir después de dos a tres semanas de tratamiento antimicrobiano. No es necesario repetirlo sino hasta que reaparezcan los síntomas. Cuando las recaídas son muy frecuentes existen diversas estrategias posibles, aunque con frecuencia la más eficaz es la administración de antibióticos durante una semana al mes haya o no síntomas.

Por desgracia, el tratamiento del síndrome de proliferación bacteriana es básicamente empírico, y no existen ensayos clínicos en los cuales basar las decisiones para elegir un antibiótico específico, la duración del tratamiento o la mejor estrategia ante las recaídas. La proliferación bacteriana puede ocurrir también como componente de otra enfermedad crónica, como la enfermedad de Crohn, la enteritis por radiación o el síndrome de intestino corto. En estos casos el tratamiento de la proliferación bacteriana no curará el problema subyacente, aunque puede ser muy importante para aliviar los problemas clínicos que produce.

Enfermedad de whipple

La enfermedad de Whipple es una enfermedad multisistémica crónica que se asocia con diarrea, esteatorrea, pérdida de peso, artralgias y problemas del sistema nervioso central y cardíacos, producida por la bacteria *Tropheryma whipplei*. Mientras no fue posible identificarla mediante la reacción en cadena de la polimerasa, la clave de la enfermedad de Whipple era la presencia de macrófagos PAS-positivos en el intestino delgado (fig. 275-4*E*) y en otros órganos que presentaban signos de enfermedad.

Mucho antes de que se identificara *T. whipplei* como el agente causal de la enfermedad se habían encontrado bacilos grampositivos tanto dentro como fuera de los macrófagos.

Etiología

La enfermedad de Whipple es producida por un pequeño bacilo grampositivo, *T. whipplei*. El bacilo, una actinobacteria, tiene poca virulencia pero gran infecciosidad, y los síntomas que se observan son relativamente escasos considerando la gran difusión del bacilo en los tejidos.

Presentación clínica

El comienzo de la enfermedad de Whipple es gradual y se caracteriza por diarrea, esteatorrea, dolor

abdominal, pérdida de peso, artropatía migratoria de grandes articulaciones y fiebre, así como síntomas oftalmológicos y del sistema nervioso central. La demencia es un síntoma relativamente tardío y de pronóstico en extremo sombrío, en especial en pacientes que recaen después de la remisión con antibióticos. Por razones desconocidas la enfermedad ocurre principalmente en varones caucásicos maduros. En estos pacientes la esteatorrea suele considerarse secundaria tanto a la lesión de la mucosa del intestino delgado como a la obstrucción linfática debida al elevado número de macrófagos PAS-positivos presentes en la lámina propia intestinal.

Diagnóstico

El diagnóstico es sugerido por la presencia de una enfermedad multisistémica en un varón con diarrea y esteatorrea. Las biopsias de intestino delgado u otros órganos que pueden estar afectados (p. ej., hígado, ganglios linfáticos, corazón, ojos, sistema nervioso central o membranas sinoviales), sobre la base de los síntomas del paciente, es la principal actitud para establecer el diagnóstico de la enfermedad de Whipple. La presencia de macrófagos PAS-positivos que contienen pequeños bacilos característicos (de 0.25 x 1 a 2 mm) sugiere el diagnóstico. No obstante, existe la posibilidad de confusión con los macrófagos PAS-positivos que contienen el complejo *M. avium*, el cual puede ser causa de diarrea en el SIDA. La presencia de los bacilos *T. whipplei* fuera de los macrófagos es un indicador más importante de enfermedad activa que su presencia en el interior de estas células. En la actualidad *T. whipplei* se cultiva con éxito.

Tratamiento

El tratamiento de la enfermedad de Whipple consiste en el empleo prolongado de antibióticos. En la actualidad, el fármaco de elección es trimetoprim/sulfametoxazol de doble potencia durante aproximadamente un año. Los macrófagos PAS-positivos pueden persistir después de que el tratamiento tenga éxito, y la presencia del bacilo fuera de los macrófagos indica persistencia de la infección o es un signo precoz de recaída. La recurrencia de la actividad de la enfermedad, en especial la demencia, es un signo pronóstico en extremo adverso y exige utilizar antibióticos que atraviesen la barrera hematoencefálica. Si no se tolera el trimetoprim-sulfametoxazol, la alternativa es el cloranfenicol.

Enteropatía con pérdida de proteínas

La enteropatía con pérdida de proteínas no es una enfermedad específica, sino que describe un grupo de trastornos gastrointestinales y no gastrointestinales que cursan con hipoproteinemia y edema en ausencia de proteinuria o de defectos de la síntesis proteínica, por ejemplo una hepatopatía crónica. Estas enfermedades se caracterizan por pérdida excesiva de proteínas por el tubo digestivo. En condiciones normales, alrededor de 10% del catabolismo proteínico total ocurre a través del tubo digestivo. Se han obtenido pruebas de un incremento de la pérdida de proteínas por esta vía en más de 65 enfermedades distintas, que se pueden clasificar básicamente en tres grupos: 1) ulceraciones de la mucosa, en las cuales la pérdida de proteínas representa principalmente una exudación a través de la mucosa lesionada, por ejemplo en la colitis ulcerosa,

los carcinomas gastrointestinales o la úlcera péptica; 2) mucosa no ulcerada pero con lesiones evidentes, de tal suerte que la pérdida de proteínas se produce por la alteración de la permeabilidad del epitelio lesionado, por ejemplo en el esprue y la enfermedad de Ménétrier del intestino delgado y el estómago, respectivamente, y 3) disfunción linfática, como consecuencia de una enfermedad linfática primaria o secundaria a una obstrucción linfática parcial que puede ser resultado de aumento de tamaño de los ganglios linfáticos o enfermedad cardíaca.

Diagnóstico

El diagnóstico de enteropatía con pérdida de proteínas es sugerido por la presencia de edemas periféricos y valores séricos bajos de albúmina y globulina en ausencia de enfermedad renal y hepática. Es excepcional que un paciente con enteropatía con pérdida de proteínas tenga disminución selectiva *sólo* de albúmina o *sólo* de globulinas. Por tanto, la intensa reducción de la albúmina sérica con globulinas normales no es indicación para estudiar una posible enteropatía con pérdida de proteínas, sino que debe sugerir más bien la presencia de una enfermedad renal o hepática. Asimismo, los valores séricos reducidos de globulinas y normales de albúmina probablemente sean consecuencia de menor síntesis de globulinas más que de un incremento de su pérdida a través del intestino. La demostración del incremento de la pérdida de proteínas por vía intestinal se realiza administrando una o más proteínas radiomarcadas y cuantificándolas en las heces durante un período de 24 a 48 h. Por desgracia, ninguna de estas proteínas radiomarcadas está disponible para su empleo clínico sistemático. La antitripsina α_1, una proteína que representa aproximadamente 4% de las proteínas séricas totales y es resistente a la proteólisis, se puede utilizar para demostrar un aumento de la pérdida de proteínas por vía intestinal, pero no permite valorar las pérdidas gástricas ya que se degrada en medio ácido. La depuración de antitripsina α_1 se mide determinando el volumen de las heces y las concentraciones tanto en heces como en plasma. Además de la pérdida de proteínas por linfáticos anormales y distendidos, los linfocitos periféricos también pueden perderse a partir de los linfáticos, originando una linfopenia relativa. De este modo, la presencia de linfopenia en un paciente con hipoproteinemia sugiere un incremento de la pérdida de proteínas por el tubo digestivo.

Los pacientes con aumento de la pérdida proteínica por vía gastrointestinal a causa de una obstrucción linfática con frecuencia presentan también esteatorrea y diarrea. La esteatorrea se debe a la alteración del flujo linfático, ya que los quilomicrones con lípidos salen de las células epiteliales intestinales a través de los linfáticos (cuadro 275-4; fig. 275-4). En ausencia de una obstrucción mecánica o anatómica linfática, la disfunción linfática intestinal intrínseca, con o sin disfunción linfática en las extremidades periféricas, se ha denominado *linfangiectasia intestinal*. Asimismo, alrededor de 50% de los individuos con enfermedad linfática periférica intrínseca (enfermedad de Milroy) presentan también linfangiectasia e hipoproteinemia. Aparte de la esteatorrea y del incremento de la pérdida de proteínas, el resto de las funciones absortivas intestinales son normales en este trastorno.

Otras causas

En los pacientes que parecen tener una enteropatía con pérdida de proteínas idiopática sin ninguna enfermedad gastrointestinal evidente se debe explorar la presencia de una enfermedad cardíaca, en especial una valvulopatía del lado derecho con pericarditis crónica (caps. 219 y 222). En algunas ocasiones, la hipoproteinemia es la única forma de presentación de estos dos tipos de cardiopatía. La enfermedad de Ménétrier (también llamada *gastropatía hipertrófica*) es una entidad poco frecuente que afecta el cuerpo y el fondo del estómago, y se caracteriza por pliegues gástricos grandes, reducción de la secreción ácida del estómago y, en algunas ocasiones, incremento de la pérdida de proteínas por el estómago.

Tratamiento

Dado que la pérdida excesiva de proteínas por el tubo digestivo suele ser secundaria a una enfermedad específica, el tratamiento debe dirigirse principalmente a la causa subyacente y no a la hipoproteinemia. Por ejemplo, si existe una hipoproteinemia significativa con edema periférico producida por esprue o colitis ulcerosa, el tratamiento inicial debe ser, respectivamente, dieta sin gluten o mesalamina. Cuando el aumento de la pérdida de proteínas se debe a obstrucción linfática, es esencial establecer la causa de ésta. La radiografía permite identificar la presencia de adenopatías mesentéricas o de un linfoma. Asimismo, es importante excluir una cardiopatía como causa de la enteropatía con pérdida de proteínas mediante ecocardiografía o, en algunas ocasiones, con cateterismo derecho.

El aumento de la pérdida de proteínas que ocurre en la linfangiectasia intestinal es consecuencia de la distensión de los linfáticos asociada a malabsorción de lípidos. El tratamiento de la hipoproteinemia debe acompañarse de una dieta escasa en grasas y de la administración de MCT (cuadro 275-3), que no salen de las células epiteliales intestinales a través de los linfáticos sino a través de la vena porta.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Resumen

En el cuadro 275-9 se muestra una clasificación fisiopatológica de muchos trastornos que producen malabsorción. En el cuadro 275-10 se resume la fisiopatología de las diversas manifestaciones clínicas de la malabsorción.

Cuadro 275-9. Clasificación de los síndromes de malabsorción

Digestión inadecuada
Posgastrectomía[a]
Déficit o inactivación de lipasa pancreática
Insuficiencia pancreática exocrina
Pancreatitis crónica
Carcinoma de páncreas
Fibrosis quística
Insuficiencia pancreática: congénita o adquirida
Gastrinoma: inactivación de la lipasa por el ácido[a]
Fármacos: orlistat
Reducción de la concentración intraduodenal de ácido biliar o alteración de la formación de micelas
Enfermedad hepática
Enfermedad parenquimatosa hepática
Enfermedad colestática hepática
Proliferación bacteriana en el intestino delgado:
Estasis anatómica
Estasis de asa aferente o asa ciega, estenosis, fístulas
Estasis funcional
Diabetes[a]

Esclerodermia[a]
Seudoobstrucción intestinal
Interrupción de la circulación enterohepática de sales biliares
Reacción ileal
Enfermedad de Crohn[a]
Fármacos (que se unen a las sales biliares o las precipitan): neomicina, colestiramina, carbonato cálcico
Alteración de la absorción mucosa, pérdida o defecto de la mucosa
Resección intestinal o derivación[a]
Inflamación, infiltración o infecciones:
Enfermedad de Crohn[a]
Amiloidosis
Esclerodermia[a]
Linfoma[a]
Enteritis eosinófila
Mastocitosis
Esprue tropical
Enfermedad celíaca
Esprue colagenoso
Enfermedad de Whipple[a]
Enteritis por radiación[a]
Déficit de folato y vitamina B_{12}
Infecciones: giardiosis
Enfermedad de injerto contra hospedador
Trastornos genéticos
Déficit de disacaridasa
level="l3"Agammaglobulinemia
Abetalipoproteinemia
Enfermedad de Hartnup

Cistinuria
Alteración del aporte de nutrimentos hacia o desde el intestino:
Obstrucción linfática
Linfoma[a]
Linfangiectasia
Trastornos circulatorios
Insuficiencia cardíaca congestiva
Pericarditis constrictiva
Ateroesclerosis mesentérica
Vasculitis
Trastornos endocrinos y metabólicos
Diabetes[a]
Hipoparatiroidismo
Insuficiencia suprarrenal
Hipertiroidismo
Síndrome carcinoide

[a] La malabsorción es producida por más de un mecanismo.

Cuadro 275-10. Fisiopatología de las manifestaciones clínicas de los trastornos de malabsorción

Síntoma o signo	Mecanismo
Pérdida de peso, malnutrición	Anorexia, malabsorción de nutrimentos
Diarrea	Trastorno de la absorción o secreción de agua y electrólitos; secreción de líquido en el colon por ácidos biliares dihidroxilados y ácidos grasos no absorbidos
Flato	Fermentación bacteriana de carbohidratos no absorbidos
Glositis, quilosis, estomatitis	Déficit de hierro, vitamina B_{12}, folato y vitamina A
Dolor abdominal	Distensión o inflamación intestinal, pancreatitis
Dolor óseo	Malabsorción de calcio o vitamina D, carencia de proteínas, osteoporosis
Tetania, parestesias	Malabsorción de calcio y magnesio
Debilidad	Anemia, disminución de electrólitos (particularmente K^+)

Hiperazoemia, hipotensión	Disminución de líquidos y electrólitos
Amenorrea, disminución de la libido	Pérdida de proteínas y calorías, hipopituitarismo secundario
Anemia	Trastorno de la absorción de hierro, folato, vitamina B_{12}
Hemorragias	Malabsorción de vitamina K, hipoprotrombinemia
Ceguera nocturna, xeroftalmía	Malabsorción de vitamina A
Neuropatía periférica	Déficit de vitamina B_{12} y tiamina
Dermatitis	Déficit de vitamina A, cinc y ácidos grasos esenciales

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

American Gastroenterological Association: AGA technical review on the evaluation and management of chronic diarrhea. Gastroenterology 116:1464, 1999

Cook SI, Sellin JH: Short chain fatty acids in health and disease. Aliment Pharmacol Ther 12:499, 1998 [PMID: 9678808]

Craig RM, Ehrenpreis ED: D-Xylose testing. J Clin Gastroenterol 29:143, 1999 [PMID: 10478874]

Fenollar F, Raoult D: Whipple's disease. Curr Gastroenterol Rep 5:379, 2003 [PMID: 12959718]

Green PH, Jabri B: Coeliac disease. Lancet 362:383, 2003 [PMID: 12907013]

Greenberger NJ: Enzymatic therapy in patients with chronic pancreatitis. Gastroenterol Clin North Am 28:687, 1999 [PMID: 10503144]

Harewood GC, Murray JA: Approaching the patient with chronic malabsorption syndrome. Semin Gastrointest Dis 10:138, 1999 [PMID: 10548407]

Shaw AD, Davies GJ: Lactose intolerance: Problems in diagnosis and treatment. J Clin Gastroenterol 28:208, 1999 [PMID: 10192605]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Enfermedad inflamatoria intestinal: introducción

La enfermedad inflamatoria intestinal (*inflammatory bowel disease*, IBD) es una inflamación idiopática y crónica del intestino. Sus dos tipos principales son la colitis ulcerosa (*ulcerative colitis*, UC) y la enfermedad de Crohn (*Crohn's disease*, CD).

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Epidemiología

La incidencia de la enfermedad inflamatoria intestinal varía entre las diferentes zonas geográficas. Los países del Norte, como Estados Unidos, Reino Unido, Noruega y Suecia tienen las tasas más altas. La incidencia de UC y CD en Estados Unidos es de 11 por 100 000 y siete por 100 000, respectivamente (cuadro 276-1). Los países del sur de Europa, Sudáfrica y Australia tienen incidencia más baja: dos a 6.3 por 100 000 para la UC, y 0.9 a 3.1 por 100 000 para la CD. En Asia y Sudamérica la enfermedad inflamatoria intestinal es rara: la incidencia de UC y CD es de 0.5 y 0.08 por 100 000, respectivamente. La mortalidad más alta en pacientes con IBD se produce durante los primeros años de la enfermedad, y a largo plazo a causa del riesgo de cáncer de colon. En un estudio de la población sueca las razones normalizadas de mortalidad de UC y CD fueron de 1.51 y 1.37, respectivamente.

Cuadro 276-1. Epidemiología de la IBD

	Colitis ulcerosa	Enfermedad de Crohn
Incidencia (Estados Unidos)	11/100 000	7/100 000
Edad de inicio	15-30 y 60-80	15-30 y 60-80
Etnia	Judíos > blancos no judíos > afroestadounidenses > hispanos > asiáticos	
Proporción varones:mujeres	1:1	1.1-1.8:1
Tabaquismo	Puede evitar la enfermedad	Puede causar la enfermedad
Consumo de anticonceptivos	No incrementan el riesgo	Riesgo relativo 1.9
Apendicectomía	Protectora	No protege
Gemelos monocigotos	20% de concordancia	67% de concordancia
Gemelos dicigotos	0% de concordancia	8% de concordancia

La edad más frecuente para el comienzo de la enfermedad está situada entre los 15 y 30 años. Se produce un segundo pico entre los 60 y 80 años. La proporción entre varones y mujeres es de 1:1 para la UC y de 1.1 a 1.8:1 para la CD. En Estados Unidos, Europa y Sudáfrica se ha descrito una incidencia dos a cuatro veces mayor de ambas enfermedades en la población judía. Además, la enfermedad difiere entre las diferentes poblaciones judías. La prevalencia de IBD entre los judíos asquenazíes es alrededor del doble que entre los nacidos en Israel, los sefardíes y los judíos orientales. La prevalencia disminuye progresivamente en caucásicos no judíos,

afroestadounidenses, hispanos y asiáticos. Las zonas urbanas tienen prevalencia más alta de IBD que las rurales, al igual que las clases socioeconómicas más altas en comparación con las más bajas.

Los efectos del consumo de cigarrillos son diferentes sobre la UC y la CD. El riesgo de UC en fumadores es 40% más que en los no fumadores. Además, los antiguos fumadores experimentan un incremento del riesgo de 1.7 veces de sufrir una UC que las personas que nunca han fumado. Por el contrario, el tabaquismo se asocia con un incremento del riesgo del doble para la CD. Los anticonceptivos orales también están relacionados con la CD; el riesgo relativo de la enfermedad entre las usuarias de esos fármacos es de alrededor de 1.9. La apendicectomía parece proteger contra la UC, aunque son necesarios más estudios.

La IBD se distribuye por familias. Si un paciente la padece, el riesgo a lo largo de la vida que tienen los familiares de primer grado de verse afectados por la enfermedad es de casi 10%. Si los padres tienen una enfermedad inflamatoria intestinal, cada hijo tiene 36% de probabilidades de sufrirla también. En los estudios con gemelos, 67% de los monocigotos eran concordantes para la CD y 20% para la UC, mientras que 8% de los dicigotos lo eran para la CD y ninguno era concordante para la UC. También existen concordancias en cuanto a las localizaciones anatómicas y los tipos clínicos de CD entre las familias.

Otras pruebas de la predisposición genética a padecer una enfermedad inflamatoria intestinal proceden de la asociación con ciertos síndromes genéticos; la UC y la CD se vinculan con el síndrome de Turner, y el síndrome de Hermansky-Pudlak se asocia con la colitis granulomatosa. La enfermedad por depósito del glucógeno de tipo 1b se puede presentar con lesiones de tipo Crohn en los intestinos grueso y delgado. Otras inmunodeficiencias, como la hipogammaglobulinemia, el déficit selectivo de IgA y el angioedema hereditario, muestran también asociación con la enfermedad inflamatoria intestinal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Etiología y patogenia

Se ha descrito la enteropatía inflamatoria (IBD) como entidad clínica desde hace más de 100 años, pero no se han definido sus causas ni su patogenia. Una hipótesis de consenso es que en sujetos genéticamente predispuestos, factores exógenos (como agentes infecciosos, flora de la luz normal) y del hospedador (como la función de barrera del epitelio intestinal, el riego vascular y la actividad neuronal) originan un estado crónico de desregulación de la función inmunitaria de la mucosa modificada todavía más por factores específicos del entorno (como el tabaquismo). Aunque es posible que la activación crónica del sistema inmunitario de la mucosa represente una respuesta adecuada a un agente infeccioso crónico no identificado, la búsqueda de este presunto agente ha resultado hasta el momento infructuosa. Como tal, en la actualidad la IBD debe considerarse una respuesta inadecuada a la microflora microbiana endógena intestinal, con o sin algún componente de autoinmunidad. Es importante señalar que el intestino normal contiene una concentración elevada de células inmunitarias en un estado crónico denominado de inflamación fisiológica, en el cual el intestino está preparado para una respuesta inmunitaria completa, pero tiene una restricción activa para ejecutarla. Durante el curso de las infecciones en el individuo normal se produce una activación completa del tejido linfoide asociado al intestino, que es rápidamente limitada por el estímulo inhibitorio de la respuesta inmunitaria y de la reparación hística. En la IBD este proceso no está regulado con normalidad.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

McGraw-Hill Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Consideraciones genéticas

La IBD es una enfermedad poligénica que ha originado múltiples subgrupos clínicos dentro de UC y CD. Las amplias búsquedas genómicas han señalado algunos loci que posiblemente estén vinculados con la enfermedad en los cromosomas 16, 12, 7, 5, 3 y 1, aunque en gran medida no se han definido las relaciones con genes específicos. El gen vinculado con la enfermedad en el cromosoma 16 es *NOD-2*, molécula intracelular que detecta la presencia del peptidoglucano bacteriano y regula la señalización de NF-κB. El estado homocigoto de los alelos mutantes confiere un riesgo 40 veces mayor de CD fibroestenótica, especialmente en el íleon. También podrían intervenir los alelos del antígeno leucocítico humano (*human leukocyte antigen*, HLA). Los individuos con UC expresan en grado desproporcionado alelos vinculados con DR-2, en tanto que en la CD se ha descrito un uso mayor del haplotipo DR5 DQ1 o del alelo DRB*0301. En individuos con UC que experimentan pancolitis después de proctocolectomía total, 14.3% en comparación con 3.2% de los testigos que no tenían IBD expresaron el alelo de HLA DRB1*0103; este último está presente en casos de enfermedad extensa y manifestaciones gastrointestinales como úlceras en la boca, artritis y uveítis. Otros vínculos con los genes inmunorreguladores comprenden el alelo R241 de la molécula de adherencia intercelular en UC y CD, y el alelo 2 del antagonista del receptor de interleucina 1 (IL-1) en individuos con UC, que está presente en casos de inflamación total del colon. Los sujetos con IBD y sus parientes de primer grado también pueden tener disminuida la función de barrera del epitelio intestinal.

Defectos de la regulación inmunitaria en la enfermedad inflamatoria intestinal

El estado normal del sistema inmunitario mucoso es el de respuestas inmunitarias inhibidas frente a los contenidos luminales, a causa de la tolerancia oral que se produce en los individuos normales. Cuando se administran por vía oral antígenos solubles en lugar de por vía subcutánea o intramuscular, se induce una arreactividad específica de antígeno. Están implicados múltiples mecanismos en la inducción de la tolerancia oral, como la deleción o anergia de las células T reactivas a antígenos o la activación de las células T CD4+ que suprimen la inflamación intestinal mediante la secreción de citocinas inhibidoras (IL-10, factor transformador del crecimiento beta [*transforming growth factor*, TGF-β]). La tolerancia oral puede ser la responsable de la falta de respuesta inmunitaria a los antígenos de la dieta y a la microflora comensal de la luz intestinal. En la IBD se altera este estado de supresión de la inflamación intensamente regulado, lo que provoca

inflamación incontrolada. Los mecanismos que mantienen la regulación de este estado de supresión inmunitaria son todavía desconocidos.

Los modelos murinos de supresión genética (-/-) o transgénicos (Tg) de colitis han revelado que si se eliminan citocinas específicas (p. ej., IL-2, IL-10, TGF-β) o sus receptores, se eliminan las moléculas asociadas con el reconocimiento de antígenos de las células T (p. ej., receptores de antígenos de linfocitos T, complejo de histocompatibilidad mayor [*major histocompatibility complex*, MHC] de clase II) o se interfiere en la función de barrera del epitelio intestinal (p. ej., bloqueando la N-cadherina, suprimiendo el gen de multirresistencia a fármacos 1a o el factor trefoil), se produce colitis. De este modo, múltiples alteraciones específicas pueden inducir en el ratón una reacción de autoinmunidad dirigida contra el colon.

Tanto en la UC como en la CD, células T CD4+ activadas presentes en la lámina propia y en la sangre periférica secretan citocinas inflamatorias. Algunas activan directamente otras células inflamatorias (macrófagos y linfocitos B), y otras actúan de manera indirecta para reclutar otros linfocitos, leucocitos inflamatorios y células mononucleares a partir de la vascularización periférica hacia el intestino mediante interacciones entre receptores de direccionamiento presentes en los leucocitos (p. ej., integrina α4β7) y adresinas del endotelio vascular (p. ej., MadCAM1). Las células T CD4+ conforman dos grandes grupos, cada uno de los cuales se puede asociar con colitis en modelos animales y humanos: linfocitos T_H1 [interferón (IFN) gamma, factor de necrosis tumoral (*tumor necrosis factor*, TNF) y T_H2 (IL-4, IL-5, IL-13)]. Las células T_H1 parecen inducir una inflamación granulomatosa transmural que recuerda la CD, mientras que las células T_H2 parecen inducir una inflamación mucosa superficial que recuerda a la UC. La vía T_H1 de las citocinas es iniciada por IL-12, una citocina esencial en la patogenia de los modelos experimentales de inflamación mucosa. De este modo, el empleo de anticuerpos para bloquear las citocinas proinflamatorias (p. ej., antiTNF-α, anti-IL-12), de moléculas asociadas con el reclutamiento de leucocitos (p. ej., anti-α4β7) o de citocinas que inhiben la inflamación (p. ej., IL-10) o favorecen la función de barrera intestinal (p. ej., IL-11) puede ser beneficioso en los seres humanos con colitis.

La cascada inflamatoria en la IBD

Una vez que se inicia en la IBD, la respuesta inflamatoria inmunitaria se perpetúa como consecuencia de la activación de las células T. Una cascada secuencial de mediadores inflamatorios actúa para amplificar la respuesta; cada paso es un objetivo potencial del tratamiento. Las citocinas inflamatorias, como IL-1, IL-6 y el TNF, tienen diversos efectos sobre los tejidos. Promueven la fibrogénesis, la producción de colágeno, la activación de las metaloproteinasas de los tejidos y la producción de otros mediadores inflamatorios; también activan la cascada de la coagulación en los vasos sanguíneos locales (p. ej., incrementando la producción del factor de von Willebrand). Estas citocinas son producidas normalmente como respuesta a la infección, pero habitualmente quedan desactivadas o inhibidas en el momento adecuado para limitar la lesión de los tejidos. En la IBD su actividad no está regulada, lo que produce un desequilibrio entre los mediadores proinflamatorios y antiinflamatorios. Tratamientos como los basados en los compuestos del 5-ASA (ácido 5-

aminosalicílico [*5-aminosalicylic acid*]) son potentes inhibidores de estos mediadores inflamatorios, pues suprimen factores de transcripción como el NF-κB que regulan su expresión.

Factores exógenos

La IBD podría tener una etiología infecciosa todavía desconocida. Tres han sido los agentes en que se ha centrado la máxima atención: *Mycobacterium paratuberculosis*, paramixovirus y *Helicobacter*. La respuesta inmunitaria a un microorganismo específico podría expresarse de manera diferente, dependiendo del contexto genético del individuo. No se ha confirmado un vínculo patológico con *M. paratuberculosis* y los antimicobacterianos no son eficaces para tratar la CD. Se ha sugerido la participación del virus del sarampión o del paramixovirus en la génesis de la CD con base en un aumento de la incidencia de ésta en Inglaterra que coincidió con el uso de la vacuna contra el sarampión. Sin embargo, estudios realizados en Estados Unidos no lo han corroborado. A partir de un modelo animal de IBD, se ha propuesto que *H. hepaticus* interviene como inductor de la respuesta inflamatoria, pero no se cuenta con pruebas en ese sentido en seres humanos.

Múltiples agentes patógenos (p. ej., *Salmonella,* especies de *Shigella*, especies de *Campylobacter*) pueden iniciar la IBD activando una respuesta inflamatoria que el sistema inmunitario mucoso es incapaz de controlar. Sin embargo, en el paciente con IBD la microflora intestinal probablemente sea percibida como si fuera patógena. Los microorganismos anaerobios, especialmente bacteroides, pueden ser los responsables de inducir la inflamación. Esta hipótesis se apoya en la respuesta que presentan los pacientes con CD a fármacos que alteran la microflora intestinal, como metronidazol, ciprofloxacina y dietas elementales. La CD también responde a la derivación fecal, lo que demuestra la capacidad del contenido luminal de exacerbar la enfermedad. Por otra parte, otros microorganismos bacterianos, los llamados probióticos (como *Lactobacillus*), inhiben la inflamación en modelos animales y seres humanos.

Factores psicosociales pueden contribuir a la exacerbación clínica de los síntomas. Sucesos vitales importantes, como la enfermedad o muerte de un familiar, un divorcio o una separación, un conflicto interpersonal u otras pérdidas importantes, se asocian con un incremento de los síntomas de IBD, como dolor, disfunción intestinal y hemorragia. El estrés diario puede exacerbar los síntomas intestinales, incluso después de que se controlen los grandes sucesos vitales. Cuando se usa el perfil de impacto de la enfermedad, un sistema para medir el funcionamiento psicológico y físico global, se encuentra que los pacientes con IBD presentan una alteración funcional mayor que la media de la población atendida por una organización sanitaria, aunque menor que la de los pacientes con dolor de espalda crónico o esclerosis lateral amiotrófica. Se ha propuesto la hipótesis de que los pacientes con IBD tienen una personalidad característica que los predispone a las tensiones emocionales. Sin embargo, la disfunción emocional podría también ser el resultado de enfermedad crónica más que una causa.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.



McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

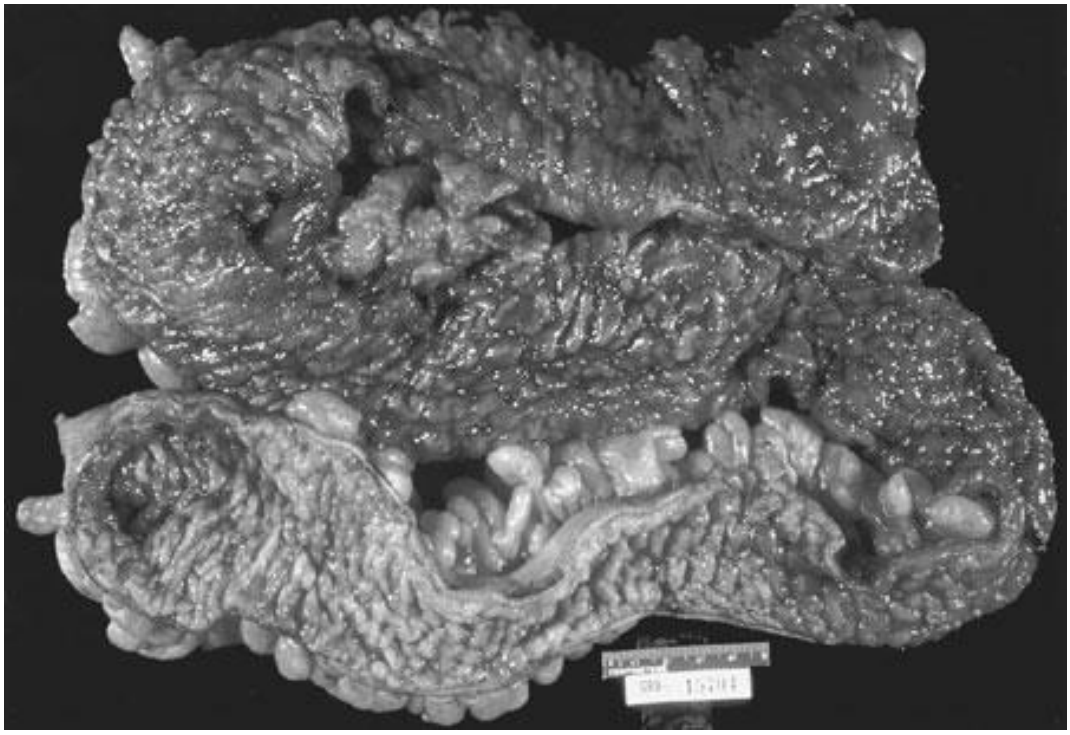
Anatomía patológica

Colitis ulcerosa: características macroscópicas

La colitis ulcerosa es una enfermedad de la mucosa que suele afectar el recto y se extiende en sentido proximal hasta abarcar todo o parte del colon. De 40 a 50% de los pacientes padecen enfermedad limitada al recto y el rectosigmoides; de 30 a 40%, enfermedad que se extiende más allá del sigmoides pero sin afectar todo el colon; y 20%, colitis total. La extensión proximal se produce en contigüidad, sin dejar áreas de mucosa indemne. Cuando todo el colon está afectado, la inflamación se extiende 1 a 2 cm en el íleon terminal en 10 a 20% de los pacientes. Es la denominada *ileítis por reflujo* y tiene poca trascendencia clínica. Aunque las variaciones en la actividad macroscópica pueden sugerir que existen áreas respetadas, las biopsias de la mucosa de aspecto aparentemente normal son patológicas. Por ello, es importante realizar múltiples biopsias de la mucosa aparentemente indemne, tanto proximal como distal, durante la endoscopia.

Con inflamación leve, la mucosa aparece eritematosa y tiene una superficie granular fina que recuerda el papel de lija. En una enfermedad más grave la mucosa tiene aspecto hemorrágico, edematoso y ulcerado (fig. 276-1). Cuando la enfermedad es de larga evolución se forman pólipos inflamatorios (seudopólipos) como consecuencia de la regeneración del epitelio. La mucosa puede tener aspecto normal durante la remisión, pero en los pacientes con enfermedad de muchos años se ve atrófica y monótona, y todo el colon se estrecha y acorta. Los pacientes con enfermedad fulminante pueden sufrir colitis tóxica o megacolon tóxico cuando las paredes intestinales se vuelven muy finas y la mucosa está intensamente ulcerada, lo que puede provocar perforación.

FIGURA 276-1.



Colitis panulcerosa. La mucosa tiene aspecto granular y desigual por la presencia de áreas de mucosa inflamada aunque intacta, separadas por zonas ulceradas. (Cortesía de *Dr. EK Rosado* y *Dr. CA Perkos, Division of Gastrointestinal Pathology, Department of Pathology, Emory University, Atlanta, Georgia.*)

Colitis ulcerosa: características microscópicas

Los datos histológicos se corresponden bien con el aspecto endoscópico y la evolución clínica de la enfermedad. El proceso está limitado a la mucosa y la submucosa superficial, y las capas más profundas permanecen respetadas, excepto en la enfermedad fulminante. En la UC, dos principales características histológicas son indicativas de cronicidad y ayudan a distinguirla de la colitis infecciosa o la aguda de curación espontánea. En primer lugar, la estructura de las criptas del colon está distorsionada; son bífidas y escasas, con frecuencia con un espacio entre la base de las criptas y la muscularis mucosa. En segundo lugar, algunos pacientes presentan células plasmáticas basales y múltiples agregados linfoides basales. Se puede ver congestión vascular mucosa con edema y hemorragias focales, y un infiltrado inflamatorio compuesto por neutrófilos, linfocitos, células plasmáticas y macrófagos. Los neutrófilos invaden el epitelio, habitualmente en las criptas, lo que causa criptitis y, en última instancia, abscesos de las criptas (fig. 276-2).

FIGURA 276-2.



Aspecto característico de la IBD en un caso de colitis ulcerosa: distorsión de criptas, criptitis y abscesos de criptas. IBD, enfermedad inflamatoria intestinal (*inflammatory bowel disease*). (Cortesía de *Dr. EK Rosado* y *Dr. CA Perkos, Division of Gastrointestinal Pathology, Department of Pathology, Emory University, Atlanta, Georgia.)*

Enfermedad de Crohn: características macroscópicas

La enfermedad de Crohn (CD) puede afectar cualquier parte del tubo digestivo desde la boca hasta el ano. De 30 a 40% de los pacientes presentan enfermedad sólo en el intestino delgado, de 40 a 55% en el intestino delgado y el colon, y de 15 a 25% sólo colitis. En 75% de los pacientes con afección del intestino delgado, el íleon terminal está afectado en 90% de los casos. A diferencia de lo que sucede en la colitis ulcerosa (UC), en la que casi siempre está implicado el recto, esta región con frecuencia se encuentra indemne en la CD. La enfermedad de Crohn es segmentaria, con zonas respetadas rodeadas de intestino enfermo (fig. 276-3). En un tercio de los pacientes se forman fístulas perirrectales, fisuras, abscesos o estenosis anal, especialmente en los que tienen afección del colon. La CD puede abarcar también hígado y páncreas.

FIGURA 276-3.



Porción de colon con estenosis en un paciente con enfermedad de Crohn (*Crohn's disease, CD*). (Cortesía de *Dr. EK Rosado* y *Dr. CA Perkos, Division of Gastrointestinal Pathology, Department of Pathology, Emory University, Atlanta, Georgia.*)

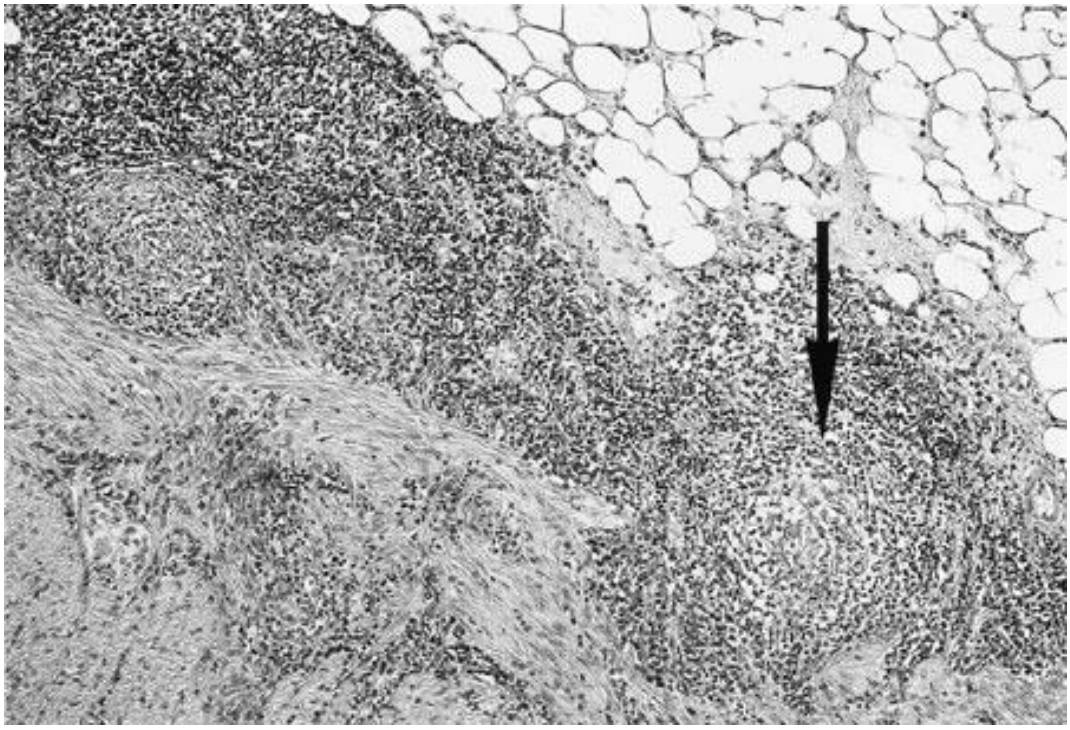
A diferencia de la colitis ulcerosa, la enfermedad de Crohn es un proceso transmural. Endoscópicamente, las úlceras superficiales aftosas o pequeñas caracterizan la enfermedad leve; cuando la enfermedad es más activa, las ulceraciones estrelladas se funden en sentido longitudinal y transversal para delimitar islotes de mucosa que a menudo son histológicamente normales. Este aspecto es característico de la enfermedad de Crohn, tanto endoscópicamente como en la exploración con bario. Al igual que sucede en la UC, en la enfermedad de Crohn también se pueden formar pólipos.

La CD activa se caracteriza por inflamación focal y formación de trayectos fistulosos que se resuelven con fibrosis y estenosis del intestino. La pared intestinal aumenta de grosor y se vuelve estrecha y fibrótica, provocando obstrucciones intestinales crónicas y recurrentes. Las proyecciones del mesenterio engrosado encapsulan el intestino ("grasa trepadora"), y la inflamación de la serosa y el mesenterio favorecen las adherencias y la formación de fístulas.

Enfermedad de Crohn: características microscópicas

Las primeras lesiones son úlceras aftoides y abscesos crípticos focales con laxos agregados de macrófagos, que forman granulomas no caseificantes en todas las capas de la pared intestinal desde la mucosa hasta la serosa (fig. 276-4). Los granulomas pueden verse en ganglios linfáticos, mesenterio, peritoneo, hígado y páncreas. Los granulomas constituyen una manifestación patognomónica de CD, pero rara vez se les identifica en las biopsias de mucosa. El estudio de la pieza quirúrgica extraída señala la presencia de granulomas en 50% de los casos, aproximadamente. Otras características histológicas son los agregados linfoides submucosos o subserosos (en particular fuera de las áreas de ulceración), las zonas respetadas macroscópica y microscópicamente y la inflamación transmural que se acompaña de fisuras que penetran con profundidad en la pared de intestino y algunas veces forman trayectos fistulosos o abscesos locales.

FIGURA 276-4.



Granulomas (*flecha*) en la pared intestinal y la serosa del colon, enfermedad de Crohn. (Cortesía de *Dr. EK Rosado* y *Dr. CA Perkos, Division of Gastrointestinal Pathology, Department of Pathology, Emory University, Atlanta, Georgia.*)

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Presentación clínica

Colitis ulcerosa

Signos y síntomas

Los principales síntomas de la UC son diarrea, rectorragia, tenesmo, secreción de moco y dolor abdominal de tipo cólico o "retortijón". La intensidad de los síntomas depende de la extensión de la enfermedad. Aunque en general suele tener una presentación aguda, los síntomas por lo común ya han estado presentes durante semanas o meses. En ocasiones, la diarrea y la hemorragia son tan intermitentes y leves que el paciente no solicita atención médica.

Los pacientes con proctitis suelen arrojar sangre roja no modificada o moco sanguinolento, mezclados con las heces o sobre la superficie de heces formadas normales. También presentan tenesmo, o urgencia con sensación de haber evacuado de manera incompleta. Rara vez presentan dolor abdominal. Con la proctitis o la proctosigmoiditis el tránsito proximal se lentifica, lo que puede justificar el estreñimiento que es frecuente en los pacientes con enfermedad distal.

Cuando la enfermedad se extiende más allá del recto, la sangre suele mezclarse con las heces, u ocurre diarrea sanguinolenta. La motilidad del colon está alterada por la inflamación, con tránsito rápido por el intestino inflamado. Cuando la diarrea es grave las deposiciones son líquidas con sangre, pus y material fecal. A menudo la diarrea es nocturna o posprandial. Aunque el dolor intenso no es un síntoma destacado, algunos pacientes con enfermedad activa presentan molestias abdominales inferiores vagas o retortijones centrales leves. Los retortijones y el dolor abdominal intensos se pueden asociar con crisis agudas de la enfermedad. Otros síntomas en la enfermedad moderada o grave son anorexia, náuseas, vómitos, fiebre y pérdida de peso.

Los signos físicos de la proctitis son tensión del conducto anal y presencia de sangre en el tacto rectal. Cuando la enfermedad es más extensa el paciente tiene dolor con la palpación directa sobre el colon. Los pacientes con colitis tóxica presentan dolor intenso y hemorragia, y en el megacolon se produce timpanismo hepático. En ambos casos puede haber signos de peritonitis si ha ocurrido perforación. La clasificación de la actividad de la enfermedad se muestra en el cuadro 276-2.

Cuadro 276-2. Colitis ulcerosa: presentación de la enfermedad

	Leve	Moderada	Grave
Deposiciones	<4/día	4-6/día	>6/día
Sangre en heces	Escasa	Moderada	Intensa
Fiebre	No	Media <37.5°C	Media >37.5°C
Taquicardia	No	<90 de pulso medio	>90 de pulso medio
Anemia	Leve	>75%	≤75%
Velocidad de sedimentación	<30 mm		>30 mm
Aspecto endoscópico	Eritema, disminución del patrón vascular, granulación fina	Eritema intenso, granulación gruesa, ausencia de marcas vasculares, hemorragia de contacto, ausencia de ulceraciones	Hemorragias espontáneas, ulceraciones

Características de laboratorio, endoscópicas y radiológicas

En la enfermedad activa es posible observar incremento de reactivos de fase aguda (proteína C reactiva, valores de orosomucoide), recuento de plaquetas y velocidad de sedimentación eritrocítica (*erythrocyte sedimentation rate*, ESR), y descenso de la hemoglobina. En los pacientes graves el valor de albúmina sérica desciende con rapidez. También puede haber leucocitosis, aunque no es un indicador específico de la actividad de la enfermedad. La proctitis o la proctosigmoiditis rara vez provocan un incremento de la proteína C reactiva. El diagnóstico se basa en historia clínica del paciente; síntomas clínicos; ausencia en heces de bacterias, toxina de *Clostridium difficile* y huevos y parásitos; aspecto de la sigmoidoscopia (véase fig. 272-18); e histología de las biopsias rectal o de colon.

La sigmoidoscopia se utiliza para evaluar la actividad de la enfermedad y suele practicarse antes del tratamiento. En ausencia de exacerbación aguda, se utiliza la colonoscopia para evaluar la extensión y la actividad de la enfermedad. Los signos histológicos cambian con mayor lentitud que los clínicos, pero pueden también utilizarse para estadificar la actividad de la enfermedad.

En los pacientes con una crisis grave de UC es necesaria la radiografía simple de abdomen en bipedismo. Cuando la enfermedad es grave la pared del colon se vuelve edematosa e irregular. El engrosamiento del colon y la dilatación tóxica pueden observarse con esta sencilla imagen radiológica.

El cambio radiológico más precoz de la UC en la enema de bario es la granulación fina de la mucosa (fig. 276-5). A medida que aumenta la gravedad de la enfermedad la mucosa se va engrosando y aparecen úlceras superficiales. Las úlceras profundas pueden tener aspecto de "broche de collar", lo que indica que han penetrado en la mucosa. Los pliegues haustrales pueden ser normales en los casos leves, pero a medida que avanza la actividad de la enfermedad se vuelven edematosos y engrosados. Es posible que se pierda la haustración, en especial en pacientes con enfermedad

prolongada. Además, el colon se acorta y estrecha. Los pólipos del colon pueden ser posinflamatorios o seudopólipos, pólipos adenomatosos o carcinomas.

FIGURA 276-5.



Enema de bario en una mujer con colitis ulcerosa aguda: inflamación de todo el colon. (Cortesía de *Dr. JM Braver, Gastrointestinal Radiology, Department of Radiology, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts.*)

La tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT) no es tan útil como la endoscopia y la enema de bario para el diagnóstico de UC, aunque sus hallazgos típicos son engrosamiento ligero de la pared (<1.5 cm), densidad heterogénea de ésta, ausencia de engrosamiento del intestino delgado, incremento de la grasa perirrectal y presacra, aspecto del recto en diana y adenopatías.

Complicaciones

Sólo 15% de los pacientes con UC presentan inicialmente una enfermedad catastrófica. La hemorragia masiva ocurre con crisis graves de la enfermedad en 1% de los pacientes, y el tratamiento de ésta en general contiene la hemorragia. No obstante, si el enfermo requiere 6 a 8 U de sangre en 24 a 48h, está indicado realizar una colectomía. El megacolon tóxico se define como un colon transverso con diámetro >5 a 6 cm, con pérdida de haustraciones en los pacientes con crisis graves de UC. Se produce en 5% de las crisis y puede ser precipitado por alteraciones

electrolíticas y por narcóticos. Alrededor de 50% de las dilataciones agudas se resuelven con tratamiento médico solo, pero es necesario realizar una colectomía de urgencia en los casos que no mejoran. La perforación es la complicación local más peligrosa y los signos físicos de peritonitis pueden no ser evidentes, en especial si el paciente está siendo tratado con glucocorticoides. Aunque la perforación es rara, su mortalidad como complicación del megacolon tóxico es de alrededor de 15%. Además, los pacientes pueden sufrir colitis tóxica y perforaciones tan graves que éstas se manifiesten antes de que se haya dilatado el colon.

En 10% de los pacientes ocurren obstrucciones causadas por estenosis benignas, y un tercio de éstas aparecen en el recto. Deben vigilarse endoscópicamente para descartar la presencia de un carcinoma. Los pacientes con UC presentan a veces fisuras anales, abscesos perianales o hemorroides, pero las lesiones perianales extensas deben sugerir más bien la presencia de una enfermedad de Crohn.

Enfermedad de Crohn

Signos y síntomas

Aunque la CD habitualmente se presenta como una inflamación aguda o crónica del intestino, el proceso inflamatorio evoluciona conforme a uno de los dos siguientes patrones de enfermedad: un patrón fibrótico-obstructivo o uno penetrante-fistuloso, cada uno con tratamiento y pronóstico diferentes. La localización de la enfermedad influye también en las manifestaciones clínicas.

Ileocolitis

Dado que el sitio más frecuente de la inflamación es el íleon terminal, la presentación típica de la ileocolitis es la de una historia crónica de episodios recurrentes de dolor en el cuadrante superior derecho con diarrea. Algunas veces la presentación inicial recuerda una apendicitis aguda, con intenso dolor en el cuadrante inferior derecho, una masa palpable, fiebre y leucocitosis. El dolor suele ser cólico; precede a la defecación y se alivia con ella. Por lo común se observa febrícula. La fiebre en picos sugiere la formación de un absceso abdominal. La pérdida de peso es frecuente (más a menudo de 10 a 20% del peso corporal) como consecuencia de diarrea, anorexia y temor a comer.

En ocasiones se palpa una masa inflamatoria en el cuadrante inferior derecho del abdomen. Esta masa está compuesta por intestino inflamado, mesenterio adherido e indurado y adenopatías abdominales. Su aumento de tamaño puede provocar obstrucción del uréter derecho o inflamación vesical, que se manifiesta por disuria y fiebre. El edema, y el engrosamiento y la fibrosis de la pared intestinal dentro de la masa ocasionan en la radiografía el "signo de la cuerda" de una luz intestinal estrechada.

La obstrucción intestinal puede adoptar diversas formas. En las etapas precoces de la enfermedad el edema de la pared y el espasmo producen obstrucción intermitente y síntomas progresivos de dolor posprandial. Con el transcurso de los años esta inflamación persistente avanza de manera

gradual a estrechamiento y estenosis fibrótica. La diarrea disminuye y termina provocando una obstrucción intestinal crónica con estreñimiento. También se producen episodios agudos de obstrucción, desencadenados por la inflamación y el espasmo del intestino, o algunas veces por la impactación de alimento no digerido o medicamentos. Estos episodios suelen resolverse con líquidos intravenosos y descompresión gástrica.

La inflamación grave de la región ileocecal puede provocar un adelgazamiento localizado de la pared, con microperforaciones y formación de fístulas con las asas adyacentes, la piel o la vejiga urinaria, o un absceso mesentérico. De manera característica las fístulas intervesicales cursan con disuria o infecciones vesicales recurrentes, o menos a menudo, con neumaturia o fecaluria. Las fístulas enterocutáneas siguen los planos de los tejidos de menor resistencia, y por lo común drenan a través de cicatrices abdominales previas. Las fístulas enterovaginales son raras y se presentan con dispareunia o con secreción vaginal indolora y maloliente. Es poco probable que se desarrollen sin una histerectomía previa.

Yeyunoileítis

La enfermedad inflamatoria extensa se asocia con pérdida de la superficie digestiva y absortiva, lo que provoca malabsorción y esteatorrea. También da lugar a carencias nutricionales por ingesta deficiente y pérdidas entéricas de proteínas y otros nutrimentos. La malabsorción intestinal puede provocar hipoalbuminemia, hipocalcemia, hipomagnesemia, coagulopatía e hiperoxaluria con nefrolitiasis. Las fracturas vertebrales son provocadas por una combinación de déficit de vitamina D, hipocalcemia y administración prolongada de glucocorticoides. En enfermedades extensas del yeyunoíleon se observa pelagra por deficiencia de niacina, y la malabsorción de la vitamina B_{12} puede originar anemia megaloblástica y síntomas neurológicos.

La diarrea es característica de la enfermedad activa; entre sus causas se encuentran: 1) proliferación bacteriana en la estasis obstructiva o la fistulización; 2) malabsorción de ácidos biliares a causa de las alteraciones o la resección del íleon terminal, y 3) inflamación intestinal, que disminuye la absorción de agua e incrementa la secreción de electrólitos.

Colitis y enfermedad perianal

Los pacientes con colitis cursan con febrícula, malestar general, diarrea, dolor abdominal cólico y algunas veces hematoquezia. Las hemorragias macroscópicas producidas por úlceras profundas del colon no son tan frecuentes como en la UC y ocurren en alrededor de la mitad de los pacientes que tienen sólo afección del colon. Apenas 1 a 2% sufren hemorragias masivas. El dolor es producido por el paso de materia fecal a través de los segmentos estenóticos e inflamados del intestino grueso. La pérdida de la elasticidad rectal es otra causa de diarrea en los pacientes con colitis de Crohn. El megacolon tóxico se ha asociado con inflamación grave y enfermedad pasajera.

En el colon pueden producirse también estenosis fibróticas con síntomas de obstrucción intestinal. Asimismo, la enfermedad que afecta al colon puede fistulizar estómago o duodeno, provocando vómitos fecaloideos, o a intestino delgado proximal o medio, dando lugar a malabsorción por

"cortocircuito" y proliferación bacteriana. Alrededor de 10% de las mujeres con colitis de Crohn presentan una fístula rectovaginal.

La enfermedad perianal afecta aproximadamente a un tercio de los pacientes con colitis de Crohn y se manifiesta por incontinencia, hemorroides grandes, estenosis anales, fístulas anorrectales y abscesos perirrectales. No todos los pacientes con fístulas perianales presentan signos endoscópicos de inflamación en el colon.

Enfermedad gastroduodenal

Los signos y síntomas de la afección del tubo digestivo superior son náuseas, vómitos y dolor epigástrico. Los pacientes suelen tener una gastritis negativa para *H. pylori.* La segunda porción del duodeno es afectada con mayor frecuencia que el bulbo. Las fístulas que abarcan estómago o duodeno tienen su origen en el intestino delgado o el grueso, y no significan necesariamente que exista enfermedad en el tubo digestivo superior. Los pacientes con enfermedad de Crohn gastroduodenal avanzada pueden sufrir obstrucción crónica del orificio de salida gástrico.

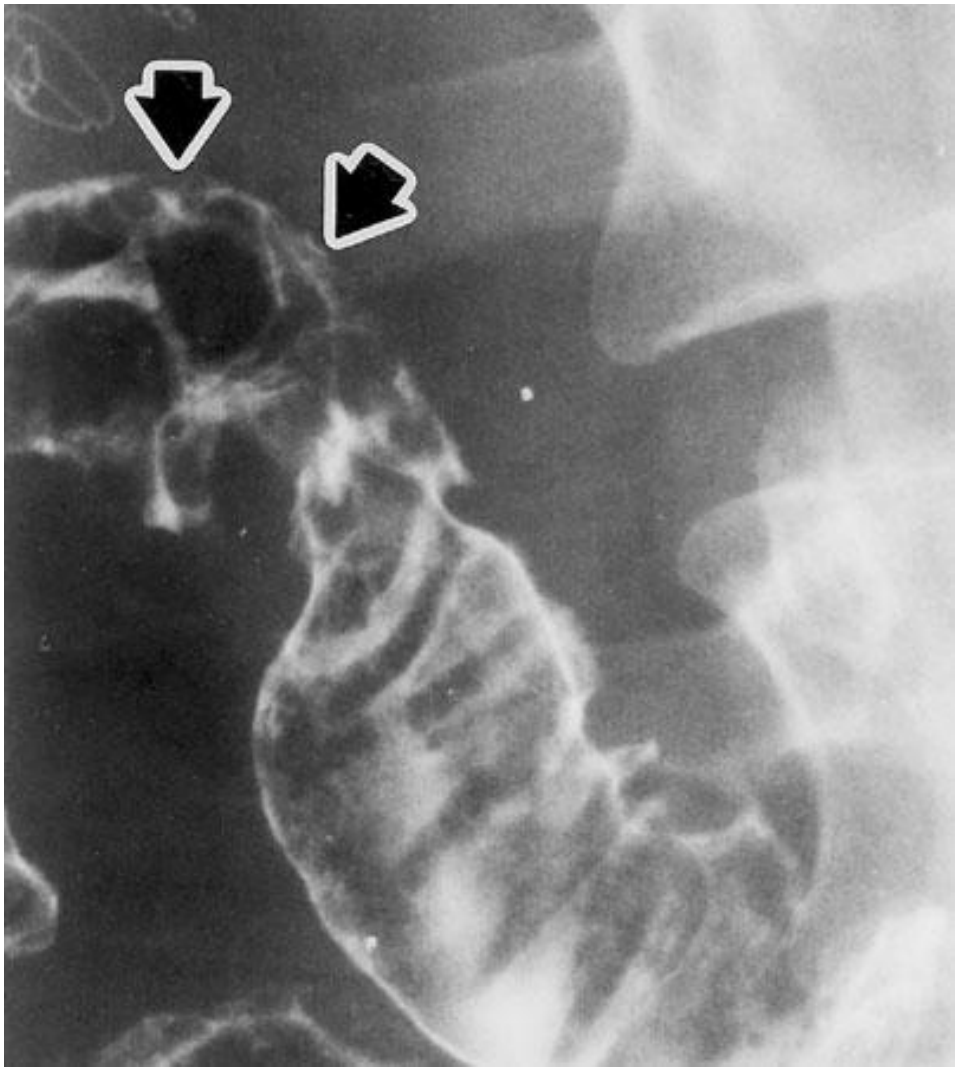
Características de laboratorio, endoscópicas y radiológicas

Las alteraciones de laboratorio consisten en aumento de la velocidad de eritrosedimentación y de la proteína C reactiva. En las formas más graves hay también hipoalbuminemia, anemia y leucocitosis.

Los signos endoscópicos de la enfermedad de Crohn son recto normal, úlceras aftosas, fístulas y lesiones en placas. La endoscopia es útil para realizar biopsias de masas o estenosis, o para visualizar los defectos de llenado observados con enema de bario. La colonoscopia permite examinar el íleon terminal y tomar material para biopsias de él, mientras que la endoscopia superior es útil para diagnosticar afección gastroduodenal en los pacientes con síntomas de la porción superior. Las estenosis del íleon o del colon se pueden dilatar con balón a través del colonoscopio. El aspecto endoscópico no se corresponde con la remisión clínica; por ello no se realizan endoscopias repetidas para vigilar el avance de la inflamación.

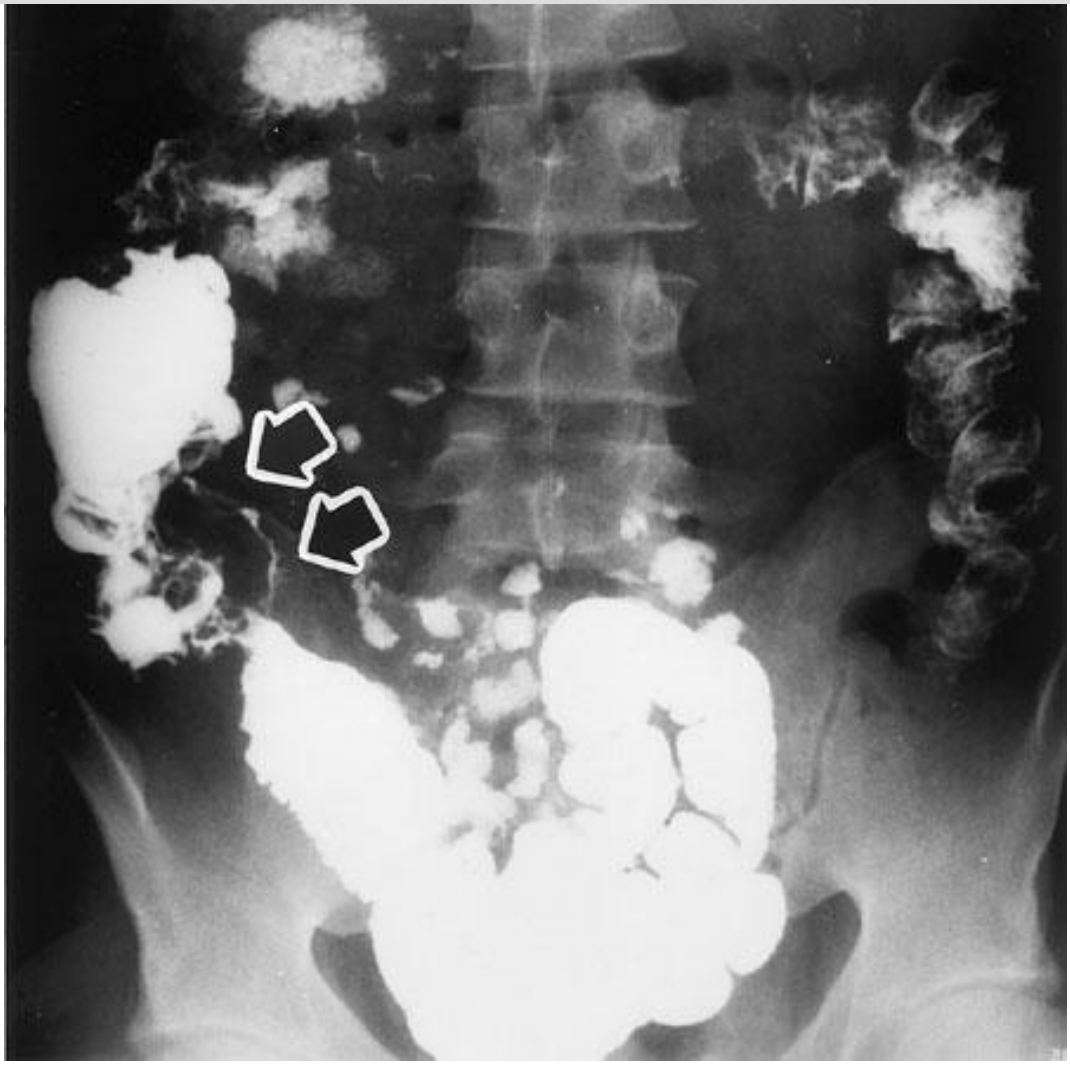
En la CD precoz los datos radiológicos del intestino delgado consisten en engrosamiento de los pliegues y úlceras aftosas. El "aspecto en empedrado" producido por úlceras longitudinales y transversas afecta con mayor frecuencia al intestino delgado (fig. 276-6). Cuando la enfermedad es más avanzada se detectan en ocasiones estenosis, fístulas (fig. 276-7), masas inflamatorias y abscesos. Los datos macroscópicos más precoces en la CD del colon son las úlceras aftosas. Estas pequeñas úlceras con frecuencia son múltiples y están separadas por mucosa normal. A medida que se desarrolla una enfermedad más grave las úlceras crecen, se hacen más profundas y a veces se conectan entre sí, formando úlceras longitudinales estrelladas, serpiginosas y lineales (fig. 272-17).

FIGURA 276-6.



Enfermedad de Crohn: áreas de intestino delgado que muestran un patrón en "empedrado" del íleon terminal (*flechas*). (Cortesía de *Dr. JM Braver, Gastrointestinal Radiology, Department of Radiology, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts.*)

FIGURA 276-7.



Serie de intestino delgado que muestra inflamación y fistulización del íleon distal (*flechas*) en un paciente con enfermedad de Crohn. (Cortesía de *Dr. JM Braver, Gastrointestinal Radiology, Department of Radiology, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts.*)

La inflamación transmural de la CD induce una disminución del diámetro de la luz y pérdida de distensibilidad. A medida que aumenta la profundidad de las úlceras, pueden formar fístulas. El signo radiológico de la cuerda representa zonas largas de inflamación y fibrosis circunferencial que estrechan la luz. La naturaleza segmentaria de la CD determina que existan grandes segmentos de intestino normal o dilatado entre otros afectados.

Los datos de la CT consisten en engrosamiento mural >2 cm, densidad homogénea de la pared, engrosamiento mural del intestino delgado, "grasa trepadora" mesentérica, enfermedad perianal y adenopatías. La CT puede ser útil para detectar la presencia de abscesos, fístulas y tractos sinusales. Las imágenes por resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI) suelen ser más eficaces para mostrar lesiones pélvicas, como abscesos isquiorrectales.

Complicaciones

Dado que la CD es un proceso transmural, se forman adherencias en la serosa las cuales proporcionan vías directas para la formación de fístulas y reducen la incidencia de perforaciones libres. Estas últimas ocurren tan sólo en 1 o 2% de los pacientes, más a menudo en el íleon, aunque algunas veces también en el yeyuno o como complicación de un megacolon tóxico. La

peritonitis de una perforación libre, especialmente del colon, puede ser letal. La peritonitis generalizada también se debe a veces a la rotura de un absceso abdominal. Otras complicaciones son obstrucción intestinal (en 40% de los casos), hemorragia masiva, malabsorción y enfermedad perianal grave.

Marcadores serológicos

Se han utilizado diversos marcadores serológicos para distinguir entre la CD y la UC, y como ayuda para predecir la evolución de la enfermedad. Dos anticuerpos que se pueden detectar en el suero de los pacientes con IBD son el anticuerpo citoplásmico perinuclear antineutrófilo (*perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibody*, pANCA) y los anticuerpos anti-*Saccharomyces cerevisiae* (*anti-*Saccharomyces cerevisiae *antibodies*, ASCA). La UC se caracteriza por una disposición característica de los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos, que producen una tinción perinuclear con inmunofluorescencia indirecta. Se desconocen los antígenos contra los que se dirigen estos anticuerpos, aunque son diferentes de los que se asocian con las vasculitis y suelen indicar reactividad contra bacterias entéricas. De 60 a 70% de los pacientes con UC son pANCA positivos, mientras que esto sólo sucede en 5 a 10% de los pacientes con CD; de 5 a 15% de los familiares en primer grado de los pacientes con UC son también pANCA positivos, mientras que en la población general sólo lo son 2 o 3% de los individuos. Los pANCA también pueden identificar fenotipos específicos de enfermedad. La positividad para pANCA se asocia más a menudo con pancolitis, cirugía precoz, bolsitis o inflamación de la bolsa después de la anastomosis anoileal (*ileal pouch-anal anastomosis*, IPAA) con reservorio ileal en bolsa y con colangitis esclerosante primaria. Los pANCA en la CD se asocian con enfermedad del colon que recuerda la colitis ulcerosa.

Los anticuerpos ASCA reconocen secuencias de manosa en la pared celular de *S. cerevisiae*; 60 a 70% de los pacientes con CD, 10 a 15% de los pacientes con UC y hasta 5% de los testigos sin enfermedad inflamatoria intestinal son positivos para ASCA. Alrededor de 55% de los pacientes de CD muestran serorreactividad a la porina C de la membrana externa (*outer-membrane porine C*, OMPC), un antígeno bacteriano. Algunos expertos han recomendado la medición combinada de pANCA y ASCA como un procedimiento diagnóstico útil en IBD. En un informe, los resultados positivos de pANCA o negativos de ASCA indicaron sensibilidad de 57% y especificidad de 97% en cuanto a la presencia de UC, en tanto que la negatividad de los resultados de pANCA y positividad de ASCA indicó sensibilidad de 49 y 97% de especificidad en cuanto a CD. La presencia de ASCA se vinculó con CD de yeyunoíleon. Estas pruebas a base de anticuerpos son útiles a veces para decidir si una persona con colitis indeterminada debe ser sometida a IPAA, dado que los enfermos con signos predominantes de CD suelen tener una evolución posoperatoria más difícil.

Otros marcadores serológicos en los pacientes de IBD incluyen autoanticuerpos contra células caliciformes, autoanticuerpos pancreáticos y un autoanticuerpo contra la isoforma 5 de tropomiosina que se detecta en las células del epitelio del colon. En la CD, los anticuerpos contra los antígenos de la membrana eritrocítica que experimentan reacción cruzada con enteropatógenos como *Campylobacter* suelen vincularse con anemia hemolítica. Ninguno de dichos anticuerpos son

útiles en el diagnóstico y el tratamiento de personas con enfermedad inflamatoria intestinal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Diagnóstico diferencial de colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn

Las dos enfermedades tienen características similares a otras muchas. En ausencia de una prueba diagnóstica definitiva, es necesario combinar los datos clínicos, de laboratorio, histopatológicos, radiológicos y terapéuticos (cuadro 276-3). Una vez que se establece el diagnóstico de IBD es imposible distinguir entre la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn en 10 a 15% de los casos. Éstos se denominan *colitis indeterminada*.

Cuadro 276-3. Características diferenciales clínicas, endoscópicas y radiológicas

	Colitis ulcerosa	Enfermedad de Crohn
CLÍNICAS		
Sangre macroscópica en heces	Sí	Ocasional
Moco	Sí	Ocasional
Síntomas generales	Ocasionales	Frecuentes
Dolor	Ocasional	Frecuente
Masa abdominal	Rara	Sí
Dolor perineal importante	No	Frecuente
Fístulas	No	Sí
Obstrucción del intestino delgado	No	Frecuente
Obstrucción del colon	Rara	Frecuente
Respuesta a los antibióticos	No	Sí
Recaída después de la cirugía	No	Sí
ANCA-positivos	Frecuentes	Raros
ASCA-positivos	Raros	Frecuentes
ENDOSCÓPICAS		
Recto respetado	Raramente	Frecuente
Enfermedad continua	Sí	Ocasional
"Empedrado"	No	Sí
Granulomas en la biopsia	No	Ocasionales

RADIOLÓGICAS		
Intestino delgado claramente anormal	No	Sí
Íleon terminal anormal	Ocasionalmente	Sí
Colitis segmentaria	No	Sí
Colitis asimétrica	No	Sí
Estenosis	Ocasionales	Frecuentes

Nota: ANCA, anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (*antineutrophil cytoplasm antibody*); ASCA, anticuerpos anti-*Saccharomyces cerevisiae*.

Enfermedad infecciosa

Las infecciones del intestino delgado y del colon pueden simular UC o CD. Sus causas pueden ser bacterias, hongos, virus o protozoarios (cuadro 276-4). La colitis por *Campylobacter* llega a producir un aspecto endoscópico similar a la UC grave, y en ocasiones provoca la recidiva de una UC previa. *Salmonella* causa diarrea acuosa o sanguinolenta, náuseas y vómitos. La shigelosis provoca diarrea acuosa, dolor abdominal y fiebre seguidos de tenesmo rectal y del paso de sangre y moco por el recto. Los tres tipos de infecciones suelen remitir de manera espontánea, aunque 1% de los pacientes infectados por *Salmonella* se convierten en portadores asintomáticos. La infección por *Yersinia enterocolitica* ocurre principalmente en el íleon terminal y provoca ulceraciones de la mucosa, invasión de neutrófilos y engrosamiento de la pared ileal. Otras infecciones bacterianas que pueden simular IBD son la producida por *Clostridium difficile*, que cursa con diarrea acuosa, tenesmo, náuseas y vómitos, y la ocasionada por *Escherichia coli*, tres de cuyos grupos causan a veces colitis. Hay cepas de *E. coli* enterohemorrágicas, enteroinvasoras y enteroadherentes, todas las cuales pueden producir diarrea sanguinolenta e hiperestesia abdominal. El diagnóstico de colitis bacteriana se realiza enviando muestras de heces para cultivo y para análisis de toxina de *C. difficile*. La gonorrea, *Chlamydia* y la sífilis también pueden causar proctitis.

Cuadro 276-4. Enfermedades que pueden simular una IBD

CAUSAS INFECCIOSAS		
Bacterianas	**Micobacterias**	**Virus**
Salmonella	Tuberculosis	Citomegalovirus
Shigella	*Mycobacterium avium*	Herpes simple
Escherichia coli toxígena	**Parasitarias**	VIH
Campylobacter	Amebiasis	**Hongos**
Yersinia	*Isospora*	Histoplasmosis
Clostridium difficile	*Trichuris trichura*	*Candida*
Gonorrea	Anquilostomiasis	*Aspergillus*
Chlamydia trachomatis	*Strongyloides*	

CAUSAS NO INFECCIOSAS		
Inflamatorias	**Neoplásicas**	**Fármacos y productos químicos**
Apendicitis	Linfoma	NSAID
Diverticulitis	Carcinoma metastásico	Fosfasoda
Colitis derivativa	Carcinoma de íleon	Catárticos
Colitis colagenosa-linfocítica	Tumor carcinoide	Oro
Colitis isquémica	Poliposis familiar	Anticonceptivos orales
Colitis-enteritis por radiación		Cocaína
Úlcera rectal solitaria		Quimioterapia
Gastroenteritis eosinófila		
Colitis neutropénica		
Síndrome de Behçet		
Enfermedad de injerto contra hospedador		

Nota: NSAID, fármacos antiinflamatorios no esteroideos; VIH, virus de inmunodeficiencia humana.

La afección gastrointestinal por micobacterias ocurre principalmente en pacientes inmunodeprimidos, aunque puede afectar también a individuos con inmunidad normal. Predominan las localizaciones ileal, distal y cecal, y los pacientes presentan síntomas de obstrucción del intestino delgado y una masa abdominal dolorosa. El diagnóstico se realiza directamente por colonoscopia con biopsia y cultivo. La infección por el complejo *Mycobacterium avium-intracellulare* se produce en los estadios avanzados de la infección por VIH y en otros estados de inmunodepresión profunda, y suele manifestarse como infección general con diarrea, dolor abdominal, pérdida de peso, fiebre y malabsorción. El diagnóstico se establece mediante frotis y cultivo para agentes acidorresistentes del material de biopsia de la mucosa.

Aunque la mayoría de los pacientes con colitis vírica tienen inmunodepresión, las proctitis por citomegalovirus (CMV) y herpes simple pueden presentarse en individuos inmunocompetentes. El CMV se detecta más a menudo en esófago, colon y recto, aunque puede afectar el intestino delgado. Los síntomas consisten en dolor abdominal, diarrea sanguinolenta, fiebre y pérdida de peso. En caso de enfermedad grave puede ocurrir necrosis y perforación. El diagnóstico se realiza identificando las inclusiones intranucleares en las células de la mucosa en la biopsia. La infección por herpes simple del tubo digestivo está limitada al esófago, la región anorrectal y el área perianal. Los síntomas consisten en dolor anorectal, tenesmo, estreñimiento, adenopatías inguinales, dificultad para la micción y parestesias en el sacro. El diagnóstico se establece mediante biopsia rectal. El VIH por sí mismo puede provocar diarrea, náuseas, vómitos y anorexia. Las biopsias de intestino delgado muestran atrofia parcial de las vellosidades; también es posible observar proliferación bacteriana en el intestino delgado y malabsorción de grasas.

Entre los parásitos protozoarios se incluye *Isospora belli*, que puede provocar infección autolimitada

en hospedadores sanos, pero causa diarrea acuosa profusa y crónica y pérdida de peso en los pacientes con SIDA. *Entamoeba histolytica* o especies relacionadas infectan alrededor de 10% de la población mundial; los síntomas consisten en dolor abdominal, tenesmo, heces blandas frecuentes con sangre y moco y dolorimiento abdominal. La colonoscopia revela úlceras puntiformes focales con mucosa normal entre ellas; el diagnóstico se realiza por biopsia o por determinación de anticuerpos antiameba en suero. La enterocolitis amebiana fulminante es rara, pero tiene mortalidad >50 por ciento.

Otras infecciones parasitarias que pueden simular IBD son anquilostomiasis (*Necator americanus*), tricuriasis (*Trichuris trichiura*) y estrongiloidosis (*Strongyloides stercoralis*). En pacientes gravemente inmunodeprimidos es posible identificar *Candida* o *Aspergillus* en la submucosa. La histoplasmosis diseminada puede afectar la zona ileocecal.

Enfermedades no infecciosas

Muchas enfermedades pueden simular una IBD (cuadro 276-4). La diverticulitis puede confundirse con una enfermedad de Crohn tanto desde el punto de vista clínico como desde el radiológico. Ambas enfermedades producen fiebre, dolor abdominal, una masa abdominal dolorosa, leucocitosis, aumento de la velocidad de eritrosedimentación, obstrucción parcial y fístulas. La enfermedad perianal o la ileítis en el tránsito gastrointestinal favorecen el diagnóstico de CD. Asimismo, las alteraciones significativas en la mucosa, visibles en la endoscopia, son más probables en la CD que en la diverticulitis. La recaída endoscópica o clínica después de una resección segmentaria también favorece el diagnóstico de CD. La colitis asociada a los divertículos es similar a la de la CD, pero las alteraciones de la mucosa están limitadas a colon descendente y sigmoides.

La colitis isquémica se confunde muchas veces con una IBD. El proceso isquémico puede ser crónico y difuso como la colitis ulcerosa, o segmentario como la enfermedad de Crohn. La inflamación del colon producida por la isquemia se resuelve rápidamente o puede persistir y provocar cicatrizaciones transmurales y estenosis. Esta enfermedad se debe considerar como una posibilidad diagnóstica en los ancianos después de reparar un aneurisma aórtico abdominal o cuando el paciente presenta un estado de hipercoagulabilidad o un trastorno cardíaco o vascular periférico grave. Los pacientes suelen manifestar dolor de comienzo brusco en el cuadrante inferior izquierdo del abdomen, urgencia para defecar y deposición de sangre roja brillante. El examen endoscópico con frecuencia demuestra aspecto normal del recto y transición brusca a un área de inflamación en el colon descendente y el ángulo esplénico.

Los efectos de la radioterapia sobre el tubo digestivo pueden ser difíciles de distinguir de una IBD. Los síntomas agudos aparecen entre una y dos semanas después de comenzar la radioterapia. Cuando se irradian el recto y el sigmoides los pacientes pueden sufrir diarrea mucosa y sanguinolenta y tenesmo, como sucede en la colitis ulcerosa distal. Cuando es afectado el intestino delgado la diarrea es frecuente. Los síntomas tardíos son malabsorción y pérdida de peso. En ocasiones también ocurren estenosis por obstrucción y proliferación bacteriana. Las fístulas pueden

penetrar en la vejiga, la vagina o la pared abdominal. La sigmoidoscopia revela una mucosa granular, friable, con numerosas telangiectasias y ocasionalmente úlceras escasas. La biopsia es diagnóstica.

El síndrome de úlcera rectal solitaria es raro y puede confundirse con una IBD. Ocurre en personas de todas las edades y suele ser causado por un trastorno de la evacuación y una falta de relajación de los músculos puborrectales. La úlcera se debe a hiperactividad del esfínter anal, incremento de la presión intrarrectal durante la defecación o extracción digital de heces. Los pacientes se quejan de estreñimiento con heces duras asociadas a sangre y moco. Otros síntomas son dolor abdominal, diarrea, tenesmo y dolor perineal. La úlcera, que mide hasta 5 cm de diámetro, suele observarse en la cara anterior o anterolateral, a 3 a 15 cm del margen anal. La biopsia es diagnóstica.

Diversos tipos de colitis se han asociado con el empleo de antiinflamatorios no esteroideos (*nonsteroidal anti-inflammatory drugs*, NSAID), como la colitis *de novo*, la reactivación de una IBD y la proctitis provocada por el empleo de supositorios. La mayoría de los pacientes con colitis relacionada con NSAID cursan con diarrea y dolor abdominal, y pueden presentar complicaciones como estenosis, hemorragias, obstrucción, perforación y fístulas. Es esencial suprimir el empleo de estos fármacos, y en los casos de IBD reactivada está indicado el tratamiento tradicional.

Colitis indeterminada

Los casos de IBD que no pueden clasificarse como UC o CD se denominan *colitis indeterminada*. El seguimiento a largo plazo de estos pacientes reduce el número de casos a los que se aplica este calificativo a alrededor del 10%. La evolución de la colitis indeterminada no está clara y resulta difícil dar una recomendación sobre la cirugía, especialmente porque 20% de las bolsas fallan, haciendo necesaria una ileostomía. Se aconseja realizar una anastomosis en múltiples capas entre la bolsa ileal y el ano (la etapa inicial consiste en una colectomía subtotal con bolsa de Hartmann), efectuando una cuidadosa revisión histológica de la pieza resecada para excluir una CD. El tratamiento quirúrgico es similar al de CD y UC; la mayoría de los médicos utiliza fármacos 5-ASA, glucocorticoides e inmunorreguladores según las necesidades.

Colitis atípicas

Dos colitis atípicas (la colitis colagenosa y la colitis linfocítica) tienen un aspecto endoscópico completamente normal. La colitis colagenosa posee dos componentes histológicos principales: el incremento de los depósitos subepiteliales de colágeno y la colitis con aumento de los linfocitos intraepiteliales. La proporción entre mujeres y varones es de 9:1, y la mayoría de los pacientes tienen entre 50 y 70 años. El principal síntoma es la diarrea crónica acuosa. El tratamiento va de sulfasalazina o mesalamina y lomotil hasta bismuto o glucocorticoides en la enfermedad resistente.

La colitis linfocítica presenta características similares a la colitis colagenosa, incluidas la edad de comienzo y la presentación clínica, aunque tiene incidencia prácticamente idéntica entre hombres y mujeres y no se observan depósitos subepiteliales de colágeno en el estudio histológico. No obstante, hay mayor número de linfocitos intraepiteliales. La diarrea se detiene en la mayoría de los

pacientes después de administrar tratamiento con 5-ASA o prednisona.

La colitis derivativa es un proceso inflamatorio que se origina en segmentos de intestino grueso que son excluidos de la circulación fecal. Suele ocurrir en pacientes con ileostomía o colostomía cuando se ha creado una fístula mucosa o una bolsa de Hartmann. La colitis derivativa es reversible mediante reanastomosis quirúrgica. Clínicamente los pacientes presentan secreción de moco o sangre por el recto. En la endoscopia se pueden observar eritema, granulación, friabilidad y, en los casos más graves, ulceraciones. La histología muestra zonas de inflamación activa con focos de criptitis y abscesos de las criptas. La estructura de las criptas es normal, y esto la diferencia de la UC. Puede ser imposible distinguirla de la CD. A veces resultan útiles las enemas de ácidos grasos de cadena corta, aunque el tratamiento definitivo es la reanastomosis quirúrgica.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Manifestaciones extraintestinales

La IBD se asocia a diversas manifestaciones extraintestinales; hasta un tercio de los pacientes presentan al menos una. Los pacientes con CD perianal son los que corren mayor riesgo de presentar estas manifestaciones con respecto a los demás pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal.

Dermatológicas

El eritema nudoso (EN) ocurre hasta en 15% de los pacientes con CD y en 10% de los pacientes con UC. Las crisis suelen corresponder con la actividad intestinal; las lesiones cutáneas se desarrollan una vez que han aparecido los síntomas intestinales, y con frecuencia el paciente presenta además artritis periférica. Las lesiones del EN son nódulos rojos, calientes y tensos, que miden de 1 a 5 cm de diámetro y aparecen en la cara anterior de las extremidades inferiores, los tobillos, las pantorrillas, los muslos y los brazos. El tratamiento es el de la enfermedad subyacente.

La piodermia gangrenosa (PG) se observa en 1 a 12% de los pacientes con UC y es menos frecuente en la enfermedad de Crohn. Aunque suele ocurrir después de que se ha establecido el diagnóstico de la IBD, puede aparecer años antes de que se presenten los síntomas intestinales, tiene un curso independiente de la enfermedad intestinal, responde mal a la colectomía e incluso puede desarrollarse años después de la proctocolectomía. Por lo común se asocia a enfermedad grave. Las lesiones suelen aparecer en la cara dorsal de los pies y las piernas, aunque también pueden surgir en brazos, tórax, estoma o incluso cara. La PG empieza como una pústula que se extiende de manera concéntrica para socavar rápidamente la piel sana. Entonces las lesiones se ulceran, con bordes violáceos rodeados de un anillo de eritema. Centralmente contienen tejido necrótico con sangre y exudado. Las lesiones pueden ser únicas o múltiples y crecer hasta alcanzar los 30 cm. A veces es muy difícil tratar tales lesiones, y obligan a utilizar antibióticos y glucocorticoides por vía intravenosa, dapsona, azatioprina, talidomida, ciclosporina intravenosa o infliximab.

Otras manifestaciones dermatológicas comprenden la *pioderma vegetans* que aparece en áreas intertriginosas, la *pioestomatitis vegetans* que afecta las membranas mucosas, el síndrome de Sweet, la dermatosis neutrófila y CD metastásica, un trastorno raro que se caracteriza por la formación de granulomas cutáneos. La psoriasis afecta de 5 a 10% de los pacientes con IBD y no tiene relación con la actividad intestinal. Las manchas cutáneas perianales se encuentran en 75 a

80% de los pacientes con CD, en especial cuando hay afección del colon. Las lesiones de la mucosa bucal son frecuentes en los pacientes con CD y raras en los que padecen UC, y consisten en estomatitis aftosa y lesiones en "empedrado" de la mucosa bucal.

Reumatológicas

Las artritis periféricas ocurren en 15 a 20% de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, más a menudo con la enfermedad de Crohn, y empeoran con las exacerbaciones de la actividad intestinal. Son asimétricas, poliarticulares y migratorias, y afectan con mayor frecuencia las articulaciones grandes y las extremidades superiores e inferiores. El tratamiento se dirige a reducir la inflamación intestinal. En la UC grave, la colectomía con frecuencia cura la artritis.

La espondilitis anquilosante (*ankylosing spondylitis*, AS) ocurre en 10% de los pacientes con IBD y es más frecuente en la CD que en la UC. Alrededor de dos tercios de los pacientes con IBD tienen una prueba de AS positiva para el antígeno HLA-B27. La actividad de la AS no se corresponde con la del intestino, y no remite con los glucocorticoides o la colectomía. Por lo común afecta la columna y la pelvis, produciendo síntomas de dolor lumbar difuso, dolor en las nalgas y rigidez matutina. Su evolución es continua y progresiva, causando lesiones permanentes y deformidades del esqueleto.

La sacroileítis es simétrica, aparece con igual frecuencia en la UC que en la CD, es muchas veces asintomática, no se corresponde con la actividad intestinal y no necesariamente avanza a AS. Otras manifestaciones reumáticas incluyen osteoartropatía hipertrófica, osteomielitis pélvica-femoral y policondritis recidivante.

Oculares

La incidencia de complicaciones oculares en la IBD es de 1 a 10%. Las más frecuentes son conjuntivitis, uveítis-iritis anterior y epiescleritis. La uveítis se asocia tanto con la colitis de la UC como con la de la CD, puede ocurrir durante períodos de remisión y en ocasiones se produce después de la resección del intestino. Los síntomas consisten en dolor ocular, fotofobia, visión borrosa y cefalea. La intervención rápida, algunas veces con glucocorticoides generalizados, es esencial para prevenir la formación de cicatrices y el deterioro de la visión. La epiescleritis es un trastorno benigno que se presenta con síntomas de quemazón ocular leve. Aparece en 3 o 4% de los pacientes con IBD, sobre todo en la colitis de Crohn, y se trata con glucocorticoides por vía tópica.

Hepatobiliares

La esteatosis hepática es detectable en alrededor de la mitad de las biopsias hepáticas anormales de pacientes con CD y UC; clínicamente suele haber hepatomegalia. El hígado graso suele ser consecuencia de la combinación de una enfermedad crónica debilitante, malnutrición y tratamiento con glucocorticoides. La colelitiasis es más frecuente en la CD que en la UC, y ocurre en 10 a 35% de los pacientes con ileítis o resección ileal. La formación de cálculos biliares se debe a la malabsorción de los ácidos biliares a consecuencia del decremento de la cantidad total de sales

biliares y la secreción de bilis litógena.

La colangitis esclerosante primaria (*primary sclerosing cholangitis*, PSC) se caracteriza por inflamación y fibrosis de los conductos biliares intrahepáticos y extrahepáticos, y con frecuencia desemboca en cirrosis biliar e insuficiencia hepática; de 1 a 5% de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal tienen PSC, mientras que de 50 a 75% de los pacientes con PSC padecen IBD. Aunque es posible que aparezca después del diagnóstico de la enfermedad inflamatoria intestinal, la colangitis esclerosante primaria se puede detectar antes o incluso años después de la proctocolectomía. La mayoría de los pacientes no presentan síntomas en el momento del diagnóstico; cuando éstos aparecen consisten en fatiga, ictericia, dolor abdominal, fiebre, anorexia y malestar general. El diagnóstico se realiza por medio de una colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (*endoscopic retrograde cholangiopancreatography*, ERCP), que muestra múltiples estenosis biliares alternando con segmentos relativamente normales. El ácido biliar ursodesoxicólico (ursodiol) reduce los valores séricos de fosfatasa alcalina y aminotransferasas, aunque la mejoría histológica demostrada es escasa. Tal vez sean benéficas a largo plazo las dosis elevadas (25 a 30 mg/kg/día). Las endoprótesis endoscópicas pueden ser paliativas en el caso de colestasis secundaria a obstrucción de la vía biliar. Los pacientes con enfermedad sintomática padecen cirrosis e insuficiencia hepática en un plazo de cinco a 10 años, y puede llegar a ser necesario el trasplante hepático. El 10% de los pacientes con PSC presentan un colangiocarcinoma y no pueden ser trasplantados. La pericolangitis es una forma particular de PSC que aparece en 30% de los pacientes con IBD; está confinada a los conductos biliares pequeños y habitualmente es benigna.

Urológicas

Las complicaciones genitourinarias más frecuentes son cálculos, obstrucción uretral y fístulas. La máxima frecuencia de nefrolitiasis (10 a 20%) se da en pacientes con CD después de la resección del intestino delgado. Los cálculos de oxalato cálcico se forman como consecuencia de la hiperoxaluria, debida al incremento de la absorción de oxalato de la dieta. En condiciones normales, el calcio de la dieta se combina con el oxalato intraluminal para formar sales insolubles de oxalato cálcico, que se eliminan por las heces. Sin embargo, en los pacientes con disfunción del íleon los ácidos grasos no absorbidos se unen al calcio y dejan libre el oxalato. Éste pasa al colon, donde se absorbe con facilidad, especialmente cuando hay una inflamación de la mucosa.

Otras

El riesgo de enfermedad tromboembólica se incrementa en la IBD cuando la enfermedad está activa, y los pacientes pueden presentar trombosis venosas profundas, embolia pulmonar, accidentes cerebrovasculares y embolias arteriales. Los factores responsables de este estado de hipercoagulabilidad son trombocitosis reactiva; incremento de los valores de fibrinopéptido A, factor V, factor VIII y fibrinógeno; la generación acelerada de tromboplastina; déficit de antitrombina III secundario a incremento de las pérdidas intestinales o a aumento del catabolismo; y déficit de proteína S libre. En los pacientes con IBD se han observado también múltiples vasculitis que

afectan vasos de tamaño pequeño, mediano o grande.

Los pacientes con IBD presentan mayor prevalencia de osteoporosis y osteomalacia por déficit de vitamina D, malabsorción de calcio, malnutrición, tratamiento con glucocorticoides y la inflamación intestinal en sí. Después de resecar el íleon o cuando la enfermedad tiene localización ileal son posibles déficit de vitamina B_{12} y de las demás vitaminas liposolubles.

Las manifestaciones cardiopulmonares más frecuentes son endocarditis, miocarditis, pleuropericarditis y enfermedad pulmonar intersticial. En pacientes con IBD de larga evolución puede ocurrir amiloidosis secundaria o reactiva, especialmente en la enfermedad de Crohn. El material amiloide se deposita de manera generalizada y puede producir diarrea, estreñimiento e insuficiencia renal. Ésta se trata con éxito con colchicina. La pancreatitis es una manifestación extraintestinal rara de la IBD y se debe a fístulas duodenales, enfermedad de Crohn de localización ampollar, cálculos biliares, PSC, fármacos (como 6-mercaptopurina o azatioprina o, muy raras veces, agentes del tipo del 5-ASA), pancreatitis autoinmunitaria y enfermedad de Crohn primaria del páncreas.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Tratamiento

Fármacos 5-ASA

La clave del tratamiento de la colitis por UC y CD leve a moderada son la sulfasalazina y los demás fármacos 5-ASA. Los agentes mencionados son eficaces para inducir la remisión en UC y CD y para conservarla en UC; no se ha dilucidado si son útiles para conservar la remisión en enfermedad de Crohn.

La sulfasalazina fue desarrollada originalmente como tratamiento antibacteriano (sulfapiridina) y antiinflamatorio (ácido 5-aminosalicílico, 5-ASA) de los tejidos conjuntivos de las articulaciones y la mucosa del colon. Su estructura molecular proporciona un adecuado acceso al colon permitiendo que la molécula intacta pase a través del intestino delgado después de sufrir tan sólo una absorción parcial, y que sea escindida en el colon por las azorreductasas bacterianas que rompen el puente azo que une las porciones sulfa y 5-ASA. La sulfasalazina es eficaz en la inducción y el mantenimiento de la remisión en la colitis e ileocolitis leve o moderada de la UC y la CD, aunque su elevada tasa de efectos secundarios limita su empleo. Si bien es más eficaz en dosis más altas, con 6 a 8 g/día hasta 30% de los pacientes experimentan reacciones alérgicas o efectos secundarios intolerables, como cefalea, anorexia, náuseas y vómitos, que son atribuibles a la porción sulfapiridina. Las reacciones de hipersensibilidad, independientemente de las concentraciones de sulfapiridina, consisten en exantema, fiebre, hepatitis, agranulocitosis, neumonitis por hipersensibilidad, pancreatitis, empeoramiento de la colitis y alteraciones reversibles de los espermatozoides. La sulfasalazina puede también alterar la absorción de folato, por lo que es necesario administrar suplementos de ácido fólico durante el tratamiento.

Los preparados más modernos de aminosalicilato sin sulfamidas aportan mayores cantidades del componente farmacológicamente activo de la sulfasalazina (5-ASA, mesalamina) al lugar de actividad de la enfermedad intestinal, limitando la toxicidad general. El 5-ASA podría actuar inhibiendo la actividad del NF-κB. Entre los preparados de aminosalicilato sin sulfamidas se incluyen los transportadores alternativos unidos a azo, los dímeros de 5-ASA, los comprimidos dependientes del pH y las preparaciones de liberación continua. Todos tienen la misma eficacia que la sulfasalazina cuando se utilizan en concentraciones equimolares. La olsalazina está compuesta por dos radicales 5-ASA unidos por un puente azo, que es escindido por reducción bacteriana en el colon y libera las dos moléculas 5-ASA. Su eficacia es similar a la de la sulfasalazina para el

tratamiento de la CD y la UC, aunque hasta 17% de los pacientes experimentan diarrea no sanguinolenta por el incremento de la secreción de líquido en el intestino delgado. La balsalazida contiene un puente azo que une la mesalamina a la molécula transportadora 4-aminobenzoíl-β-alanina; se activa en el colon. El claversal es una forma de 5-ASA con cubierta entérica que consiste en mesalamina rodeada de un polímero de resina de base acrílica y una cubierta de celulosa que libera la mesalamina a un pH >6, nivel que está presente a partir de la mitad del yeyuno hasta el colon distal.

Los fármacos utilizados con mayor frecuencia en Estados Unidos, además de la sulfasalazina, son Asacol y Pentasa. Asacol es también una forma con cubierta entérica de mesalamina, aunque tiene un perfil de liberación ligeramente diferente, ya que el 5-ASA se libera a pH >7. La disgregación de Asacol es variable; la rotura completa del comprimido ocurre en muchas partes diferentes del intestino, desde el delgado hasta el ángulo esplénico; presenta mayor permanencia gástrica cuando se toma con una comida. Asacol se utiliza para inducir y mantener la remisión de ileítis, ileocolitis y colitis de la UC y la CD. En el cuadro 276-5 se muestran las dosis adecuadas de Asacol y de los compuestos 5-ASA. Entre 50 y 75% de los pacientes con UC y CD leve o moderada mejoran cuando se tratan con 2 g/día de 5-ASA; la respuesta a la dosis se mantiene hasta al menos los 4.8 g/día. Las dosis de 1.5 a 4 g/día mantienen la remisión en 50 a 75% de los pacientes con colitis ulcerosa.

Cuadro 276-5. Preparados orales de 5-ASA

Preparado	Formulación	Liberación	Dosis, g/día
PUENTE AZO			
Sulfasalazina (500 mg)	Sulfapiridina/5-ASA	Colon	4-8 (fase aguda)
			2-6 (mantenimiento)
Olsalazina (250 mg)	5-ASA/5-ASA	Colon	1-3
Balsalazida (500-750 mg)	Aminobenzoilalanina/5-ASA	Colon	2.25-6.75
LIBERACIÓN RETARDADA			
Asacol (400 mg)	Eudragit S (pH 7)	Íleon distal-colon	2.4-4.8 (fase aguda)
			1.6-4.8 (mantenimiento)
Claversal (250-500 mg)	Eudragit L (pH 6)	Íleon-colon	1.5-3 (fase aguda)
			0.75-3 (mantenimiento)
LIBERACIÓN SOSTENIDA			
Pentasa (250 mg)	Microgránulos de etilcelulosa	Estómago-colon	2-4 (fase agunda)
			1.5-4 (ma ntenimiento)

Pentasa es otra formulación de mesalamina que utiliza una cubierta de etilcelulosa para permitir la absorción de agua en los pequeños lechos que contienen la mesalamina. El agua disuelve el 5-ASA, que entonces se difunde fuera del lecho hacia la luz. La desintegración de la cápsula se produce en el estómago. Entonces las microesferas se dispersan por todo el tubo intestinal desde el intestino

delgado hasta el colon distal tanto en ayunas como con alimento. Los estudios comparativos con Pentasa y Asacol en la CD activa demostraron mejoría clínica o remisión en 40 a 60% de los enfermos, pero los datos no refuerzan la conclusión de que tales agentes conservan la remisión en CD. Los agentes de 5-ASA pueden ser eficaces en la profilaxis posoperatoria de la enfermedad de Crohn.

Las enemas tópicas de mesalamina son eficaces en la UC y la CD distales leves o moderadas. Se obtiene respuesta clínica en 80% de los pacientes con UC que presentan colitis distal hasta el ángulo esplénico. Los supositorios de mesalamina son eficaces para el tratamiento de la proctitis.

Glucocorticoides

La mayoría de los pacientes con UC moderada o grave se benefician de la administración de glucocorticoides por vía oral o parenteral. La prednisona se inicia habitualmente en dosis de 40 a 60 mg/ día para la UC activa que no responde al tratamiento con 5-ASA. Por vía parenteral, se puede administrar hidrocortisona intravenosa en dosis de 300 mg/día o metilprednisolona, 40 a 60 mg/ día. Ocasionalmente se prefiere utilizar corticotropina (*adrenocorticotropic hormone*, ACTH) en los pacientes que no han recibido glucocorticoides, a pesar del riesgo de hemorragia suprarrenal. La ACTH tiene eficacia equivalente a la hidrocortisona por vía intravenosa en los pacientes con CD, tanto si han recibido previamente glucocorticoides como si no ha sido así.

Los glucocorticoides de aplicación tópica también son útiles para la colitis distal, y pueden servir como tratamiento coadyuvante en los pacientes con afección rectal además de enfermedad más proximal. Las enemas o espumas de hidrocortisona controlan la enfermedad activa, aunque todavía no se ha demostrado su eficacia en el tratamiento de sostén. Estos glucocorticoides se absorben en grado significativo por el recto, y pueden provocar supresión suprarrenal si se administran por tiempo prolongado.

Los glucocorticoides son también eficaces para el tratamiento de la CD moderada o grave, e inducen una tasa de remisión de 60 a 70%, en comparación con el 30% del placebo. Los efectos diseminados de las presentaciones corrientes de glucocorticoides obligaron a elaborar preparados más potentes que se absorben en menor grado y que tienen un metabolismo más intenso de "primer paso". Los estudios con budesonida de liberación ileal controlada han tenido resultados casi iguales a los que se logran con la prednisona en casos de CD ileocólica, con menores efectos corticoideos adversos. La budesonida se utiliza durante dos a tres meses en dosis de 9 mg/día que se disminuyen lentamente.

Los glucocorticoides no son eficaces en el tratamiento de sostén de la UC ni de la CD. Una vez que se ha inducido la remisión clínica se deben retirar de manera gradual según la actividad clínica, normalmente a un ritmo no superior a 5 mg/semana. Por lo común se pueden reducir hasta los 20 mg/día en cuatro o cinco semanas, aunque a veces se requieren varios meses para interrumpirlos totalmente. Los efectos secundarios son numerosos, como retención de líquidos, estrías abdominales, redistribución de grasa, hiperglucemia, cataratas subcapsulares, osteonecrosis,

miopatías, trastornos emocionales y síntomas de supresión. La mayoría de estos efectos secundarios, aparte de la osteonecrosis, están relacionados con la dosis y la duración del tratamiento.

Antibióticos

Los antibióticos no son útiles en el tratamiento de la UC activa o quiescente. Sin embargo, la inflamación de la bolsa ileal, que aparece en un tercio de los pacientes con UC después de la colectomía y de la anastomosis con la bolsa mencionada, suele responder al tratamiento con metronidazol o ciprofloxacina.

El metronidazol es eficaz en la CD activa inflamatoria, fistulosa y perianal, y puede evitar las recaídas después de la resección ileal. La dosis más eficaz es de 15 a 20 mg/kg/día divididos en tres dosis; normalmente se puede mantener por varios meses. Los efectos secundarios más comunes son náuseas, sabor metálico y reacciones de tipo disulfiram. Es posible que ocurra neuropatía periférica con la administración prolongada (varios meses), y en raras ocasiones se vuelve permanente a pesar de interrumpir el tratamiento. La ciprofloxacina (500 mg/12 h) también es útil en el tratamiento de la CD inflamatoria, perianal y fistulosa. Estos dos antibióticos deben utilizarse como fármacos de segunda línea en la CD activa después de los fármacos con 5-ASA, y como primera línea en la CD perianal y fistulosa.

Azatioprina y 6-mercaptopurina

La azatioprina y la 6-mercaptopurina (6-MP) son análogos de purinas utilizados comúnmente para el tratamiento de la IBD dependiente de glucocorticoides. La azatioprina se absorbe con rapidez y se convierte en 6-MP, que entonces es metabolizada al producto final activo, el ácido tioinosínico, un inhibidor de la síntesis de ribonucleótidos de purina y de la proliferación celular. Estos fármacos también inhiben la respuesta inmunitaria. La eficacia del tratamiento se observa a las tres o cuatro semanas. Su cumplimiento puede vigilarse midiendo los valores de 6-tioguanina, un producto final del metabolismo de la 6-MP. La azatioprina (2 a 2.5 mg/kg/día) o la 6-MP (1-1.5 mg/kg/día) se han utilizado con éxito en lugar de los glucocorticoides hasta en dos tercios de los pacientes con UC y CD en los que no había sido posible suprimir los esteroides. Existe entusiasmo por el uso de estos fármacos inmunorreguladores en el tratamiento de sostén tanto de la UC como de la CD, y para tratar la enfermedad perianal activa y las fístulas en la CD. Además, 6-MP o azatioprina pueden ser eficaces en la profilaxis posoperatoria de la enfermedad de Crohn.

Aunque la azatioprina y la 6-MP suelen tolerarse bien, en 3 o 4% de los pacientes ocurre pancreatitis; normalmente se presenta en las primeras semanas del tratamiento, y es casi siempre reversible cuando se interrumpe el fármaco. Otros efectos secundarios son náuseas, fiebre, exantema y hepatitis. La supresión de la médula ósea (en especial la leucopenia) es dependiente de la dosis, y con frecuencia tardía, por lo que es necesario vigilar con regularidad el hemograma. Además, uno de cada 300 individuos carece de la metiltransferasa de tiopurina, la enzima responsable del metabolismo del fármaco; otro 11% de la población es heterocigoto, con actividad

intermedia de la enzima. Ambas poblaciones tienen mayor riesgo de toxicosis a causa de la acumulación de los metabolitos de la tioguanina. No se ha demostrado que exista un mayor riesgo de cáncer en los pacientes con IBD que toman estos fármacos a largo plazo.

Metotrexato

El metotrexato (MTX) inhibe la reductasa de dihidrofolato, lo que provoca una alteración de la síntesis del DNA. Otras propiedades antiinflamatorias pueden estar relacionadas con el decremento de la producción de IL-1. El MTX intramuscular o subcutáneo (25 mg/semana) es eficaz para inducir la remisión y reducir la dosis de glucocorticoides; una dosis de 15 mg/semana es eficaz como tratamiento de sostén en la CD activa. Los posibles efectos tóxicos de este fármaco son leucopenia y fibrosis hepática, por lo que periódicamente hay que hacer hemogramas de control y vigilar las enzimas hepáticas. El cometido de la biopsia hepática en los pacientes tratados a largo plazo con MTX no está claro. La neumonitis por hipersensibilidad es una complicación rara aunque grave del tratamiento.

Ciclosporina

La ciclosporina (CSA) altera la respuesta inmunitaria actuando como un potente inhibidor de las respuestas mediadas por las células T. Aunque su principal mecanismo de acción es inhibir la producción de IL-2 de los linfocitos T colaboradores, también disminuye el reclutamiento de las células T citotóxicas y bloquea otras citocinas, como IL-3, IL-4, interferón gamma y TNF. Tiene un comienzo de acción más rápido que 6-MP y azatioprina.

La CSA es más eficaz administrada en dosis de 2 a 4 mg/kg/día IV en la UC grave resistente a los glucocorticoides por vía intravenosa, con una tasa de respuestas de 82%. Puede constituir una alternativa a la colectomía. El tratamiento a largo plazo con CSA por vía oral no es tan impresionante, aunque si el enfermo empezó el tratamiento con 6-MP o azatioprina en el momento de ser dado de alta del hospital, es posible mantener la remisión. La CSA por vía intravenosa es eficaz en 80% de los pacientes con fístulas rebeldes, aunque es necesario utilizar 6-MP o azatioprina para mantener la remisión. La CSA en monoterapia oral tan sólo resulta eficaz en las dosis más altas (7.5mg/kg/día) para la enfermedad activa, y no es útil para mantener la remisión sin 6-MP ni azatioprina. Es necesario vigilar los valores séricos para mantenerlos dentro de los límites de 200 a 400 ng/mililitro.

La CSA puede producir efectos tóxicos importantes y es necesario vigilar con frecuencia la función renal. Los efectos secundarios más comunes son hipertensión, hiperplasia gingival, hipertricosis, parestesias, temblores, cefaleas y alteraciones de los electrólitos. El incremento de la creatinina obliga a reducir la dosis o suspender el fármaco. Otra posible complicación del tratamiento son las convulsiones, especialmente si los valores séricos de colesterol son inferiores a 3.1 mmol/L (<120 mg/100 ml). Se han descrito infecciones oportunistas, especialmente la neumonía por *Pneumocystis carinii*, con el tratamiento inmunosupresor combinado; por este motivo es necesario administrar profilaxis.

Tratamientos nutricionales

Los antígenos de la dieta pueden estimular la respuesta inmunitaria de la mucosa. Los pacientes con CD activa responden al reposo intestinal, al igual que a la nutrición enteral o parenteral total (*total parenteral nutrition*, TPN). El reposo intestinal y la TPN son tan eficaces como los glucocorticoides para inducir la remisión de una CD activa, pero no son útiles como tratamiento de sostén. La nutrición enteral en forma de preparados elementales o basados en péptidos también es tan eficaz como los glucocorticoides o la TPN, aunque estas dietas no tienen buen sabor. Las dietas enterales proporcionan al intestino delgado los nutrimentos vitales para el crecimiento celular y no tienen las complicaciones de la TPN. Al contrario de lo que sucede en la CD, la UC activa no responde ni a las dietas elementales ni a la TPN. El tratamiento médico habitual de la UC y la CD se revisa en el cuadro 276-6.

Cuadro 276-6. Tratamiento médico de la enfermedad inflamatoria intestinal

Colitis ulcerosa: fase activa

	Leve	Moderada	Grave	Fulminante
Distal	5-ASA por vía oral, enema o ambos	5-ASA por vía oral, enema o ambos	5-ASA por vía oral, enema o ambos	Glucocorticoides IV
		Enemas de glucocorticoides	Enemas de glucocorticoides	CSA IV
		Glucocorticoides por vía oral	Glucocorticoides por vía oral o IV	
Extensa	5-ASA por vía oral, enema o ambos	5-ASA por vía oral, enema o ambos	5-ASA por vía oral, enema o ambos	Glucocorticoides IV
		Enemas de glucocorticoides	Enemas de glucocorticoides	CSA IV
		Glucocorticoides por vía oral	Glucocorticoides por vía oral o IV	

Colitis ulcerosa: tratamiento de sostén	
Distal	5-ASA por vía oral, enema o ambos
	6-MP o azatioprina
Extensa	5-ASA por vía oral, enema o ambos
	6-MP o azatioprina

Enfermedad de Crohn: enfermedad activa		
Leve a moderada	**Grave**	**Enfermedad perianal o fistulizante**
5-ASA por vía oral, enema o ambos	5-ASA por vía oral, enema o ambos	Metronidazol, ciprofloxacina o ambos
Metronidazol, ciprofloxacina o ambos	Metronidazol, ciprofloxacina o ambos	Azatioprina o 6-MP
Glucocorticoides por vía oral	Glucocorticoides por vía oral o IV	Infliximab
Infliximab	Infliximab	CSA intravenosa
Budesonida	TPN o dieta elemental	

Enfermedad de Crohn: tratamiento de sostén	
Inflamatoria	**Enfermedad perianal o fistulizante**
5-ASA por vía oral, enemas o ambos	Metronidazol, ciprofloxacina o ambos
Azatioprina o 6-MP	Azatioprina o 6-MP
Infliximab	Infliximab

Nota: CSA, ciclosporina; 6-MP, 6-mercaptopurina; TPN, nutrición parenteral total.

Nuevos tratamientos médicos

Anticuerpos antifactor de necrosis tumoral

El factor de necrosis tumoral (TNF) es una citocina inflamatoria esencial y mediadora de la inflamación intestinal. La expresión de TNF está elevada en la IBD. El infliximab es un anticuerpo monoclonal quimérico de ser humano y ratón contra el TNF que es extraordinariamente eficaz en la CD. Bloquea el TNF en el suero y en la superficie de las células, y probablemente lisa los macrófagos y las células T que lo producen mediante fijación del complemento y citotoxicidad dependiente de anticuerpo. El 65% de los pacientes con CD activa resistente a glucocorticoides, 6-MP o 5-ASA responderán al infliximab por vía intravenosa (5 mg/kg); un tercio obtendrán una remisión completa. De los enfermos que presentan respuesta inicial, 40% conservarán la remisión cuando menos por un año con la administración repetida de infliximab por venoclisis cada ocho semanas.

El infliximab también es eficaz en sujetos con CD que tienen fístulas perianales y enterocutáneas refractarias, con un índice de respuesta de 68% (disminución a la mitad del material drenado por la fístula) e índice de remisión completa de 50%. En muchos pacientes suele requerirse una nueva venoclisis cada ocho semanas para conservar los beneficios terapéuticos.

La aparición de anticuerpos contra infliximab (*antibodies to infliximab*, ATI) se acompaña de un mayor peligro de reacciones a la venoclisis y una menor respuesta al tratamiento. Existe una mayor posibilidad de que surjan ATI en individuos que reciben las venoclisis "según las necesidades" o en forma episódica, en vez de periódicamente (cada ocho semanas). El anticuerpo "humanizado" contra TNF también fue promisorio en los estudios clínicos iniciales.

De 120 000 enfermos tratados con infliximab, ocho desarrollaron linfoma: cinco individuos con CD y tres con artritis reumatoide. Dado que en estas condiciones también aumenta el peligro de linfoma, no se sabe si el infliximab es la causa. Así, dicho fármaco es en extremo eficaz en CD inflamatoria y fistulosa refractaria, pero debe utilizarse sólo cuando sea necesario. Los resultados de la eficacia de infliximab en UC son ambivalentes.

Nuevos fármacos inmunosupresores

El tacrolimo tiene mecanismo de acción similar al de la ciclosporina. Se ha demostrado que es eficaz en niños con IBD resistente y en adultos con afección extensa del intestino delgado.

El mofetil de micofenolato es otro inmunomodulador que puede ser eficaz en individuos con CD resistente a 6-MP/azatioprina o que no la toleran. Las personas con CD que recibieron 15 mg/kg de peso/día toleraron satisfactoriamente el fármaco y obtuvieron beneficio al disminuir las dosis necesarias de glucocorticoides.

La 6-tioguanina es un metabolito activo de la 6-MP y ha mostrado actividad en pacientes resistentes a 6-MP/azatioprina o que no la toleran.

Se ha demostrado que la talidomida inhibe la producción de TNF por los monocitos y otras células. Es eficaz en CD refractaria a glucocorticoides y en la forma pustulosa, pero no se han realizado todavía investigaciones aleatorizadas y comparativas.

El anticuerpo monoclonal humanizado específico de la integrina □4, el natalizumab, evita la migración de los leucocitos al interior del parénquima y bloquea su activación en los sitios de inflamación. Al parecer es eficaz en la CD, pero se necesitan más estudios al respecto.

Tratamiento quirúrgico

Colitis ulcerosa

Casi la mitad de los pacientes con UC crónica extensa tendrán que ser sometidos a tratamiento quirúrgico en los primeros 10 años de la enfermedad. Las indicaciones de la cirugía se enumeran en el cuadro 276-7. La morbilidad es de alrededor de 20% en la cirugía programada, 30% en la urgente y 40% en la proctocolectomía de urgencia. Los riesgos son principalmente hemorragias, contaminación y sepsis y las lesiones nerviosas. Aunque la proctocolectomía total con ileostomía en un solo tiempo ha sido la intervención de elección, nuevas técnicas quirúrgicas mantienen la continencia, permitiendo la resección quirúrgica de la mucosa rectal afectada.

Cuadro 276-7. Indicaciones de la cirugía

Colitis ulcerosa
Enfermedad intratable
Enfermedad fulminante
Megacolon tóxico
Perforación de colon
Hemorragia cólica masiva
Enfermedad extracólica
Obstrucción del colon
Profilaxis de cáncer de colon
Displasia o cáncer de colon
Enfermedad de Crohn
CD de intestino delgado
Estenosis y obstrucción que no responden al tratamiento médico
Hemorragia masiva
Fístula resistente
Absceso
CD de colon y recto
Enfermedad intratable
Enfermedad fulminante
Enfermedad perianal que no responde al tratamiento médico
Fístula resistente
Obstrucción del colon
Profilaxis del cáncer
Displasia o cáncer de colon

La anastomosis anal con la bolsa ileal es la intervención conservadora de la continencia que se realiza con mayor frecuencia. Dado que la UC es una enfermedad de la mucosa, es posible disecar la del recto y extraerla hasta la línea dentada del ano o unos 2 cm en sentido proximal a éste. El íleon se prepara dentro de una bolsa que sirve como neorrecto. Entonces se sutura circunferencialmente la bolsa ileal al ano de modo término-terminal. Si se realiza con cuidado, esta intervención conserva el esfínter anal y mantiene la continencia. La morbilidad operatoria global es de 10% y la principal complicación es la obstrucción intestinal. En 5 a 10% de los pacientes la técnica falla, haciendo necesaria una ileostomía permanente. Por lo común se deja alguna pequeña porción de mucosa rectal inflamada, por lo que es necesaria la vigilancia endoscópica. En raras ocasiones se ha producido una displasia primaria de la mucosa ileal de la bolsa.

Los pacientes en los que se realiza esta intervención suelen hacer de seis a ocho deposiciones

diarias. Sin embargo, utilizando índices de calidad de vida validados, estos pacientes refieren mejor rendimiento en los deportes y en la actividad sexual que aquéllos a los que se practica la ileostomía. La complicación tardía más frecuente de esta operación es la "bolsitis", que ocurre en alrededor de un tercio de los pacientes con UC. Este síndrome consiste en incremento de la frecuencia de deposiciones, diarreas acuosas, retortijones, tenesmo, goteo nocturno de heces, artralgias, mialgias y fiebre. Por medio de los resultados de las biopsias en sacabocado y serologías pANCA-ASCA-OMPC se puede diferenciar entre la inflamación verdadera de la bolsa ileal y CD primaria. Por lo común la inflamación reacciona a los antibióticos, pero en 3 a 5% de los pacientes es refractaria y obliga a "desmantelar" la bolsa artificial.

Enfermedad de Crohn

La mayoría de los pacientes con CD precisan al menos una intervención quirúrgica durante su vida. La necesidad de la cirugía está relacionada con la duración de la enfermedad y el lugar afectado. Los pacientes con enfermedad en el intestino delgado tienen 80% de probabilidades de precisar intervención quirúrgica. En los que sólo tienen colitis el riesgo es de 50%. Las indicaciones de la cirugía se muestran en el cuadro 276-7.

Enfermedad del intestino delgado

Dado que la CD es crónica y recurrente, sin una curación quirúrgica clara, se debe resecar la menor cantidad posible de intestino delgado. Las alternativas quirúrgicas actuales del tratamiento de la CD obstructiva son la resección local del segmento afectado y la estenoplastia. La resección quirúrgica del segmento enfermo es la técnica que se aplica con mayor frecuencia, y en la mayoría de los casos es posible realizar una anastomosis primaria para restituir la continuidad. Si se ha resecado ya una buena parte del intestino delgado y las estenosis son cortas, con zonas intermedias de mucosa normal, se debe realizar una estenoplastia para evitar un intestino de longitud funcionalmente insuficiente. El área estenosada se incide en sentido longitudinal y la incisión se sutura de manera transversal, ensanchando así la zona estenótica. Las complicaciones de esta técnica son íleo prolongado, hemorragias, fístulas, abscesos, goteo y reestenosis.

Enfermedad colorrectal

Un gran porcentaje de pacientes con CD del colon precisan cirugía por enfermedad intratable, fulminante o anorrectal. Se dispone de diversas alternativas quirúrgicas, que oscilan entre una ileostomía temporal y la resección de los segmentos enfermos del colon, o incluso de todo el colon y el recto. En los pacientes con afección segmentaria es posible realizar resecciones cólicas segmentarias con anastomosis terminoterminales. En 20 a 25% de los pacientes que presentan una colitis extensa el recto está suficientemente respetado para poder conservarlo. La mayoría de los cirujanos consideran que la bolsa ileal con anastomosis anal está contraindicada en la CD a causa de la elevada incidencia del fracaso de la bolsa. Una colostomía derivativa puede facilitar la cicatrización de una enfermedad perianal grave o de las fístulas rectovaginales, aunque la enfermedad casi siempre reaparece con la reanastomosis. Con frecuencia en estos pacientes es

necesario realizar una proctocolectomía total con ileostomía.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Enfermedad inflamatoria intestinal en los ancianos

Los síntomas de presentación más comunes en los ancianos son diarrea, pérdida de peso y dolor abdominal. La CD en los ancianos afecta principalmente el colon, con distribución distal, y es más frecuente en las mujeres. El 50% de los pacientes geriátricos con CD presentan proctitis y muchas veces el diagnóstico se establece tarde. Las enfermedades que pueden simular CD en los ancianos son colitis isquémica, enfermedad diverticular, colon irritable, colitis infecciosas y tumores malignos, como carcinomas, linfomas y carcinoides. La incidencia de cirugía es elevada en la población geriátrica, y hasta 50% de los pacientes con ileítis, ileocolitis o colitis extensa deberán ser intervenidos quirúrgicamente de urgencia o al principio de la enfermedad. Además, la cirugía tiene morbilidad mucho mayor que en pacientes más jóvenes, si bien la tasa de recaídas posoperatorias es más baja. La mayoría de los pacientes geriátricos responden igual que los jóvenes al tratamiento médico.

En los ancianos, la UC es más frecuente entre los varones, suele presentarse con diarrea y pérdida de peso, y tiene también distribución más distal que en la población más joven. La mayoría de los ancianos responden bien al tratamiento médico, en especial a los fármacos 5-ASA y a los inmunosupresores combinados con dosis bajas de glucocorticoides. La ciclosporina se está utilizando con mayor frecuencia en esta población, aunque el descenso de la depuración de creatinina con la edad puede influir en las dosis. Las complicaciones de los glucocorticoides, como osteoporosis e hiperglucemia, también son más frecuentes en la población geriátrica. Estos pacientes toleran bien la 6-MP y la azatioprina. La cirugía tiene asimismo mayor morbilidad y mortalidad en la UC, y la estancia hospitalaria de los pacientes de edad avanzada es más larga que la de los pacientes más jóvenes. El riesgo de cáncer de colon en la UC y la colitis por CD no es superior al de la población general, ya que la enfermedad dura poco y con frecuencia su localización es distal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

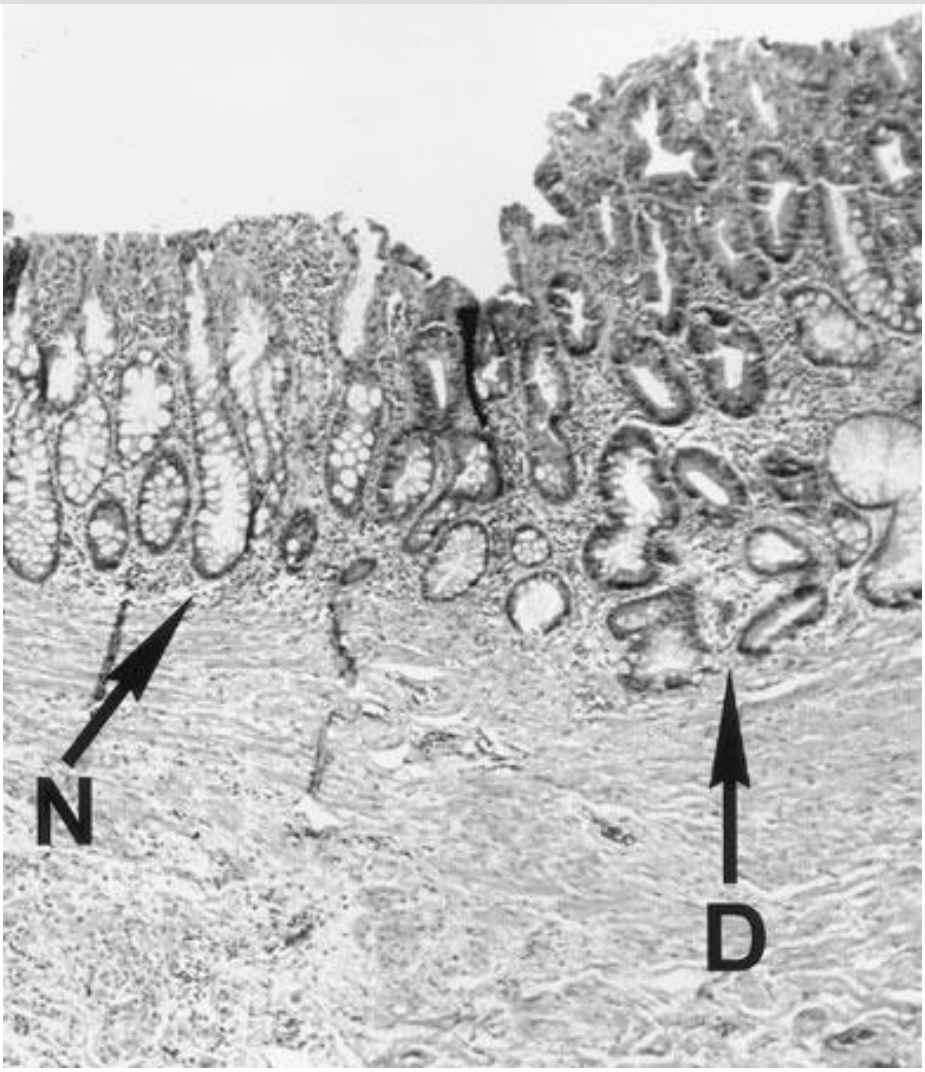
Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Cáncer en la enfermedad inflamatoria intestinal

Colitis ulcerosa

Los pacientes con UC de larga evolución tienen mayor riesgo de presentar displasia epitelial del colon y carcinoma (fig. 276-8). Diversas características distinguen los cánceres de colon esporádicos (*sporadic colon cancer*, SCC) de los asociados con colitis (*colitis-associated colon cancer*, CAC). En primer lugar, los esporádicos suelen ocurrir sobre un pólipo adenomatoso, mientras que los asociados a colitis se originan a partir de una displasia plana o una lesión o masa asociada a una displasia (*dysplasia-associated lesion or mass*, DALM). En segundo lugar, los cánceres de colon sincrónicos múltiples aparecen en 3 a 5% de los casos esporádicos, mientras que se producen en 12% de los asociados a colitis. En tercer lugar, la edad media de los individuos con cáncer esporádico se sitúa en el séptimo decenio, mientras que la de los pacientes con cáncer asociado a colitis lo hace en el cuarto decenio. En cuarto lugar, en el cáncer esporádico predomina la localización en el lado izquierdo, mientras que el asociado a colitis se distribuye de una manera más uniforme por todo el colon. En quinto lugar, los cánceres mucinosos y anaplásicos son más frecuentes en los tumores asociados a colitis que en los esporádicos. A escala molecular, las mutaciones de p53 son mucho más precoces, y las del gen *APC* mucho más tardías, en el cáncer asociado a colitis que en el esporádico.

FIGURA 276-8.



Transición de baja intensidad entre displasia (D) y mucosa no displásica (N) en un caso de colitis ulcerosa. (Cortesía de *Dr. EK Rosado* y *Dr. CA Perkos, Division of Gastrointestinal Pathology, Department of Pathology, Emory University, Atlanta, Georgia.*)

El riesgo de neoplasia en la UC crónica aumenta con la duración y extensión de la enfermedad. En los pacientes con pancolitis el riesgo de cáncer se incrementa de 0.5 a 1% por año después de los ocho a 10 años de enfermedad. Este aumento observado de la tasa de cáncer ha llevado a justificar la vigilancia colonoscópica con biopsias en los pacientes con UC crónica como práctica habitual. La colonoscopia anual o bianual con múltiples biopsias se recomienda en los pacientes con más de ocho a 10 años de pancolitis, o con 12 a 15 años de colitis del lado izquierdo, y se ha utilizado ampliamente para detectar y vigilar la aparición de displasia y carcinoma.

Enfermedad de Crohn

Los factores de riesgo de padecer cáncer colorectal en la CD son los antecedentes de afección del colon (o ileocolónica) y la enfermedad de larga duración. El riesgo de cáncer en la CD y en la UC probablemente es equivalente, con extensiones y duración de la enfermedad similares. En personas con colitis de Crohn extensa, 22% terminaron por mostrar displasia o cáncer en el cuarto examen de vigilancia después de que la colonoscopia de "cribado" no arrojó datos positivos. De esta manera, en personas con colitis crónica de Crohn se recomienda la misma vigilancia endoscópica utilizada en UC. Cabe utilizar un colonoscopio para niños para ir más allá de las estenosis angostas

en personas con CD, pero hay que pensar en la práctica de una operación en pacientes sintomáticos con estenosis "irreductibles", es decir, que no permiten el paso del colonoscopio.

Tratamiento de la displasia y el cáncer

La displasia puede ser plana o polipoide. Si en la vigilancia colonoscópica se detecta displasia de alta gradación (*high-grade dysplasia*, HGD), el tratamiento ordinario de la UC es la colectomía, y en el caso de la CD es la colectomía o la ablación segmentaria. Si se detecta displasia plana de baja gradación (*low-grade dysplasia*, LGD), casi todos los investigadores recomiendan la colectomía inmediata. Pueden coexistir adenomas en sujetos con UC y CD y colitis crónica, y habrá que extirparlos por el endoscopio, a condición de que en la biopsia de la mucosa circundante no se identifiquen signos de displasia.

Los pacientes con IBD también tienen mayor riesgo de sufrir otros tumores malignos. Los pacientes con CD presentan mayor riesgo de padecer linfomas no hodgkinianos y carcinomas epidermoides de la piel. Aunque estos pacientes tienen un riesgo 20 veces mayor de presentar cáncer del intestino delgado, este tipo de carcinoma es extraordinariamente raro.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Calidad de vida en la enfermedad inflamatoria intestinal

La valoración de la calidad de vida relacionada con la salud tiene un importante cometido en la evaluación y el tratamiento de los pacientes con IBD. Aunque los ensayos clínicos en general se basan en los índices tradicionales de actividad de la enfermedad, como el Crohn's Disease Activity Index (CDAI) para medir la eficacia terapéutica, estos marcadores no reflejan la calidad de vida. El Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ) es un instrumento validado específico de la enfermedad que se utiliza para medir la calidad de vida. Se trata de un cuestionario de 32 preguntas que mide la función global, los síntomas generales e intestinales, las limitaciones funcionales y sociales, y la función emocional. Cuando se comparan con la población general, los pacientes con IBD presentan un deterioro de su calidad de vida en las seis categorías. Las preocupaciones más frecuentes de los pacientes con UC son llevar una bolsa de ostomía, padecer un cáncer, los efectos de la medicación, la naturaleza incierta de su enfermedad y tener que someterse a una intervención quirúrgica. Los temores más frecuentes de los pacientes con CD son la naturaleza incierta de la enfermedad, el nivel de energía, los efectos de la medicación, tener que someterse a una intervención quirúrgica y tener que llevar una bolsa de ostomía.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Anderson RE et al: Appendectomy and protection against ulcerative colitis. N Engl J Med 344:808, 2001

Bayless T, Hanauer SB (eds): *Advanced Therapy of Inflammatory Bowel Disease*. Hamilton, B.C., Decker, 2001

Cheung O, Regueiro D: Inflammatory bowel disease emergencies. Gastroenterol Clin North Am 32:1269, 2003 [PMID: 14696307]

Fraser AG et al: The efficacy of azathioprine for the treatment of inflammatory bowel disease: A 30-year review. Gut 50:485, 2002 [PMID: 11889067]

Friedman S et al: Screening and surveillance colonoscopy in chronic Crohn's colitis. Gastroenterology 120:820, 2001 [PMID: 11231935]

Greenstein AJ et al: Extra-intestinal cancers in inflammatory bowel disease. Cancer 56:2914, 1985 [PMID: 4052961]

Hanauer SB et al: Maintenance infliximab for Crohn's disease: The ACCENT 1 randomized trial. Lancet 359:1541, 2002 [PMID: 12047962]

Hanauer SB, Sanborn W: Management of Crohn's disease in adults. Am J Gastroenterol 96:635, 2001 [PMID: 11280528]

Hugot JP et al: Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. Nature 411:599, 2001 [PMID: 11385576]

Itzkowitz SH: Cancer prevention in patients with inflammatory bowel disease. Gastroenterol Clin North Am 31:1133, 2002 [PMID: 12489282]

Kirsner JB (ed): *Inflammatory Bowel Disease*, 5th ed. Philadelphia, Saunders, 2000

Kornbluth A, Sachar DB: Ulcerative colitis practice guidelines in adults. Am J Gastroenterol 92:204, 1997 [PMID: 9040192]

Lennard-Jones JE et al: Precancer and cancer in extensive ulcerative colitis: Findings among 401 patients over 22 years. Gut 31:800, 1990 [PMID: 2370015]

Navarro F, Hanauer SB: Treatment of inflammatory bowel disease: Safety and tolerability issues. Am J Gastroenterol 98(Suppl 12):518, 2003

Present DH et al: Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. N Engl J Med 340:1398, 1999 [PMID: 10228190]

Quinton JF et al: Anti-*Saccharomyces cerevisae* mannan antibodies combined with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in inflammatory bowel disease: Prevalence and diagnostic role. Gut 42:788, 1998 [PMID: 9691915]

Regueiro MD ed: Inflammatory bowel disease. Gastroenterol Clin North Am 31:2002

Rubin PH et al: Colonoscopic polypectomy in chronic colitis: Conservative management after endoscopic resection of dysplastic polyps. Gastroenterology 117:1295, 1999 [PMID: 10579970]

Sandborn WJ: A review of immune modifier therapy for inflammatory bowel disease: Azathioprine, 6-mercaptopurine, cyclosporine, and methotrexate. Am J Gastroenterol 91:423, 1996 [PMID: 8633486]

Shanahan F et al: Neutrophil autoantibodies in ulcerative colitis: Familial aggregation and genetic heterogeneity. Gastroenterology 103:456, 1992 [PMID: 1634063]

Thomsen OO et al: A comparison of budesonide and mesalamine for active Crohn's disease. International budesonide-mesalamine study group. N Engl J Med 339:370, 1998 [PMID: 9691103]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Síndrome de colon irritable: introducción

El síndrome de colon irritable (*irritable bowel syndrome*, IBS) es un trastorno digestivo caracterizado por alteración de los hábitos intestinales y dolor abdominal en ausencia de anormalidades estructurales detectables. No existen marcadores diagnósticos claros para esta enfermedad, por lo que todas sus definiciones se basan en la presentación clínica. Los criterios de Roma II para el diagnóstico del síndrome de colon irritable se resumen en el cuadro 277-1. Se trata de uno de los trastornos más frecuentes que se pueden encontrar en la práctica clínica, aunque también uno de los que menos se comprenden. Hasta hace poco tiempo la mayoría de los médicos no consideraban al colon irritable una enfermedad como tal; lo contemplaban simplemente como una manifestación somática del estrés psicológico. Con el acceso a mejores técnicas para estudiar la motilidad gastrointestinal y del colon así como las funciones sensitivas viscerales, junto con el desarrollo de nuevos conceptos sobre la importancia del cerebro en la regulación de la función intestinal, se han realizado importantes progresos para comprender mejor la patogenia de esta enfermedad. A partir de estos avances se obtendrán mejores técnicas terapéuticas.

Cuadro 277-1. Criterios de Roma II para el diagnóstico del síndrome de colon irritable (IBS)

Molestias o dolor abdominales durante 12 semanas como mínimo, que no necesariamente deben ser consecutivas en los últimos 12 meses y que poseen dos de las tres características siguientes:
1. Se alivian con la defecación
2. Su comienzo se vincula con cambios en la frecuencia de las defecaciones
3. Su comienzo se vincula con cambios en la forma de las heces

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Características clínicas

El síndrome de colon irritable es una enfermedad de personas jóvenes, que en la mayoría de los casos aparece antes de los 45 años. No obstante, algunas publicaciones sugieren que los ancianos padecen los síntomas del colon irritable con una frecuencia que es hasta 92% más elevada que en personas de mediana edad. De hecho, muchos de los diagnósticos de "enfermedad diverticular dolorosa" realizados en pacientes geriátricos representan en realidad síndromes de colon irritable. En las mujeres este diagnóstico se establece con una frecuencia dos o tres veces mayor que en los varones, y esas pacientes constituyen hasta 80% de la población con síndrome de colon irritable grave. Los pacientes con esta enfermedad pueden dividirse en dos grandes grupos clínicos. Lo más común es que presenten dolor abdominal asociado con alteraciones de los hábitos intestinales que consisten en estreñimiento, diarrea o ambos. En un segundo grupo, los pacientes padecen diarrea indolora. Dentro de este grupo, que abarcaría menos de 20% de los enfermos de IBS, dicho síntoma puede ser causado por una entidad diferente. De hecho, la diarrea indolora no cumple estrictamente con los criterios de Roma II para ser clasificada como síndrome de colon irritable.

Dolor abdominal

Según los criterios de Roma II, el dolor o las molestias abdominales constituyen un signo clínico con carácter de prerrequisito de IBS. El dolor abdominal es muy variable en cuanto a intensidad y localización. Suele localizarse en el hipogastrio en 25% de los casos, en el lado derecho en 20%, en el izquierdo en 20% y en el epigastrio en 10%. Con frecuencia es episódico y de tipo retortijón, aunque es posible que se superponga a un fondo de molestia constante. Puede ser un dolor suficientemente leve para ser ignorado, o interferir en las actividades cotidianas. A pesar de ello, la malnutrición por ingesta inadecuada de calorías es extraordinariamente rara en el síndrome de colon irritable. La privación de sueño es también rara, porque el dolor abdominal aparece casi siempre durante las horas de vigilia. Sin embargo, los enfermos de IBS intenso suelen despertarse repetidas veces por la noche, y en consecuencia, el dolor nocturno es un factor poco útil para discriminar entre la enteropatía orgánica y la funcional. El dolor suele ser exacerbado por las comidas o el estrés emocional y aliviado por la expulsión de gases o excremento. Las mujeres con IBS suelen señalar que sus síntomas empeoran en las fases premenstrual y menstrual.

Hábitos intestinales alterados

La alteración de los hábitos intestinales es la característica clínica más constante del síndrome de

colon irritable. Los síntomas suelen comenzar en la edad adulta. El patrón más frecuente es el de estreñimiento alternado con diarrea, por lo general con predominio de uno de los dos. Al principio, el estreñimiento suele ser episódico, pero con el tiempo se vuelve continuo y cada vez más intratable con laxantes. Por lo común las heces son duras y de calibre estrecho, posiblemente como reflejo de deshidratación excesiva provocada por retención prolongada en el colon y espasmo. La mayoría de los pacientes también experimentan una sensación de evacuación incompleta, lo que ocasiona intentos repetidos de defecación en un corto período. Los pacientes en los que el estreñimiento es el síntoma predominante pueden sufrirlo durante semanas o meses, interrumpido por breves lapsos de diarrea. En otros casos, es la diarrea el síntoma predominante, en forma de deposiciones poco voluminosas de heces blandas, en general por debajo de 200 ml. En el síndrome de colon irritable no ocurre diarrea nocturna. La diarrea se puede agravar por el estrés o con la comida. A veces, la deposición se acompaña de grandes cantidades de moco; de ahí el término *colitis mucosa* utilizado con frecuencia para describir este trastorno. No obstante, es un nombre inadecuado, ya que no hay inflamación. El sangrado no es característico del síndrome de colon irritable a menos que haya hemorroides, y no ocurren malabsorción ni pérdida de peso.

Gas y flatulencia

Los pacientes con síndrome de colon irritable a menudo se quejan de distensión abdominal e incremento de los eructos o flatulencia, que atribuyen a un aumento del gas intestinal. Aunque algunos pacientes con estos síntomas realmente tienen mayor cantidad de gas, las determinaciones cuantitativas revelan que la mayoría de quienes expresan este síntoma no generan más cantidad de gas intestinal de la normal. Los datos de estudios han indicado que muchos de los pacientes de IBS tienen trastornos del tránsito de cargas de gases intestinales y menor tolerancia a éstas. Además, estos pacientes tienden a experimentar reflujo de gas desde la porción más distal del intestino hasta la más proximal, lo que podría explicar los eructos.

Síntomas digestivos superiores

Entre 25 y 50% de los pacientes con IBS se quejan de dispepsia, pirosis, náuseas y vómitos. Todo ello sugiere que pueden estar implicadas otras regiones intestinales además del colon. Los registros ambulatorios prolongados de la motilidad del intestino delgado en estos pacientes muestran una gran incidencia de alteraciones en dicho órgano durante el período de vigilia. Los patrones motores nocturnos no son diferentes de los que se observan en los testigos sanos. Se advierte enorme superposición entre las características de la dispepsia y las de IBS. La prevalencia de IBS es mayor en sujetos dispépticos (31.7%) que entre quienes no señalan tales síntomas (7.9%). Por el contrario, 55.6% de individuos con IBS notifican síntomas de dispepsia. Además, los síntomas abdominales funcionales cambian con el paso del tiempo; las personas con dispepsia o IBS predominante pueden mostrar fluctuaciones entre los dos extremos. Así, dispepsia funcional e IBS pueden ser dos manifestaciones de un trastorno único más extenso del aparato digestivo. Además, los síntomas de IBS prevalecen en individuos con dolor retroesternal extracardíaco, lo cual sugiere superposición con otros trastornos intestinales funcionales.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Fisiopatología

La patogenia del IBS se conoce mal, aunque para explicarla se han propuesto la actividad normal motora y sensitiva del intestino, una disfunción nerviosa central, trastornos psicológicos, estrés y factores luminales.

Los estudios de la actividad mioeléctrica y motora del colon en una situación basal no estimulada no han indicado anomalías constantes en el IBS. En cambio, las anomalías motoras de dicho órgano son más notables en condiciones de estimulación en el caso de IBS. Las personas con este síndrome pueden presentar mayor actividad motora rectosigmoide incluso 3 h después de consumir una comida. Los estímulos "provocadores" también inducen respuestas motoras muy intensas en el colon en individuos con IBS, en comparación con voluntarios sanos. Por ejemplo, la inflación de balones intrarrectales en individuos con IBS en que predominan la diarrea o el estreñimiento origina notable actividad contráctil desencadenada por la distensión, y dicha actividad puede ser prolongada. Los registros obtenidos de los segmentos transverso, descendente y sigmoide del colon indican que el índice de motilidad y la amplitud máxima de las contracciones propagadas de gran amplitud en sujetos con IBS predispuestos a diarrea aumentan en gran medida en comparación con lo observado en sujetos sanos. Tales contracciones se acompañan de tránsito rápido por el colon y también de dolor abdominal.

Al igual que sucede en los estudios de actividad motora, estos pacientes con frecuencia tienen respuestas sensitivas excesivas a los estímulos viscerales. El dolor posprandial se ha relacionado temporalmente con la entrada del bolo alimenticio en el ciego en 74% de los enfermos. Los síntomas exagerados pueden ser inducidos por la distensión visceral. El inflado de un globo rectal produce sensaciones tanto indoloras como dolorosas con volúmenes más bajos en pacientes con síndrome de colon irritable que en los testigos sanos, sin alterar la tensión rectal, lo que sugiere una disfunción aferente visceral. La hiperalgesia visceral del síndrome parece ser selectiva para los estímulos activados por los mecanorreceptores, ya que la percepción de la estimulación eléctrica de la mucosa intestinal es normal. Estudios similares demuestran hipersensibilidad gástrica y esofágica en pacientes con dispepsia no ulcerosa y dolor cardíaco no torácico, lo que plantea la posibilidad de que todos estos trastornos tengan una base fisiopatológica similar. Los lípidos disminuyen el nivel límite (umbral) en que por vez primera el sujeto percibe gases, molestia y dolor en caso de IBS. Además, los sujetos con IBS tienen un área mayor de dolor referido después de ingerir lípidos que no se observa en sujetos sanos. Por consiguiente, los síntomas posprandiales en sujetos con IBS

podrían ser explicados en parte por un componente sensitivo muy intensificado que depende de algunos nutrimentos en la respuesta gastrocólica. A diferencia de la mayor sensibilidad del intestino, los enfermos de IBS no muestran dicha hipersensibilidad en otros sitios del cuerpo. Por tal razón, al parecer las perturbaciones de vías aferentes en el IBS muestran selectividad por la inervación visceral, y dejan indemnes vías somáticas. Actualmente se investigan los mecanismos que explicarían tal hipersensibilidad visceral. Estas respuestas excesivas podrían deberse a: 1) incremento de la sensibilidad del órgano final, con reclutamiento de nociceptores "silenciosos"; 2) hiperexcitabilidad espinal con activación de óxido nítrico, y posiblemente también de otros neurotransmisores; 3) regulación endógena (cortical y troncal) de la transmisión nociceptiva caudal, y 4) con el tiempo, posible desarrollo de una hiperalgesia a largo plazo a causa del desarrollo de neuroplasticidad, que provoca cambios permanentes o semipermanentes en las respuestas nerviosas a la estimulación visceral crónica o recurrente (cuadro 277-2).

Cuadro 277-2. Mecanismos propuestos para explicar la hipersensibilidad visceral

Sensibilidad de órgano terminal
Nociceptores "silenciosos"
Modulación del SNC
Corteza
Tallo encefálico
Hiperalgesia a largo plazo
Regulación cortical tónica
Neuroplasticidad

Nota: SNC, sistema nervioso central.

La participación de factores del sistema nervioso central (SNC) en la patogenia del síndrome de colon irritable es fuertemente sugerida por la asociación clínica de los trastornos emocionales y el estrés con la exacerbación de los síntomas, y la respuesta terapéutica a los tratamientos que actúan sobre la corteza cerebral. La tomografía de emisión de positrones ha demostrado alteraciones en el flujo sanguíneo cerebral regional en los pacientes con síndrome de colon irritable. En individuos sanos la distensión rectal incrementa el flujo sanguíneo en la corteza cingulada anterior, una región rica en receptores opiáceos que cuando se activa puede contribuir a reducir el estímulo sensitivo. Por el contrario, en los pacientes con síndrome de colon irritable no se modifica el flujo sanguíneo en esta región cortical, sino que se activa la corteza prefrontal, bien en respuesta a la activación rectal o bien como anticipación de la distensión del recto. La activación de los lóbulos frontales puede poner en marcha una red de vigilancia en el cerebro que incrementa la alerta. La corteza cingulada anterior y la prefrontal parecen tener asociaciones inhibitorias recíprocas. En los pacientes con síndrome de colon irritable la activación preferente del lóbulo prefrontal, sin que se

active la corteza cingulada anterior, podría representar una forma de disfunción cerebral que provocaría un incremento de la percepción del dolor visceral.

Hasta en 80% de los sujetos con IBS se identifican rasgos psiquiátricos anormales, en particular en los atendidos en centros terciarios; sin embargo, no predomina alguna entidad psiquiátrica particular. Muchos de estos enfermos tienen síntomas demasiado intensos en reacción a la distensión visceral, anormalidad que persiste incluso después de descartar factores psicológicos. Estos últimos factores también influyen en los umbrales del dolor en personas con IBS; el estrés altera los umbrales sensitivos. Se ha señalado un vínculo entre el abuso sexual o físico previo y la aparición de IBS. Entre las formas de abuso sexual que se vinculan con IBS están agresión verbal, exhibicionismo, acoso sexual, tocamiento sexual y violación. Se desconoce la relación fisiopatológica entre IBS y abuso sexual o físico. El abuso sexual no se vincula con un menor umbral del dolor en enfermos de síndrome de colon irritable.

Por lo expuesto, los enfermos de IBS suelen mostrar hiperreactividad motora de colon y yeyunoíleon a diversos estímulos, y alteraciones de la sensación visceral acompañadas de decremento de los umbrales sensitivos; todo lo anterior puede ser consecuencia de desregulación del sistema nervioso central o entérico.

El IBS puede ser inducido por alguna infección de vías gastrointestinales. En un estudio de 544 enfermos con gastroenteritis bacteriana confirmada, 25% más tarde presentaron IBS. Por el contrario, alrededor de 33% de los pacientes de IBS experimentaron una enfermedad aguda "similar a gastroenteritis" desde el comienzo de su cuadro sintomático crónico de IBS; dicho IBS "posinfeccioso" afecta con mayor frecuencia a mujeres, pacientes jóvenes y personas que tienen por largo tiempo cuadros diarreicos agudos. Los microorganismos que intervienen en la infección inicial son *Campylobacter, Salmonella* y *Shigella*. Los individuos infectados de *Campylobacter* con positividad para sus toxinas tienen mayor predisposición a sufrir IBS posinfeccioso. Entre los cambios agudos posteriores a la enteritis por *Campylobacter* que podrían persistir un año o más y contribuir al IBS posinfeccioso están aumento de células enteroendocrinas en la mucosa del recto, de linfocitos T y de la permeabilidad intestinal.

El número de células enterocromafines del colon que contienen serotonina (5HT) aumenta en pacientes de IBS en quienes predomina la diarrea, en comparación con las personas sanas o con los enfermos de colitis ulcerosa. Además, en individuos con IBS en que predomina la diarrea son significativamente mayores los valores plasmáticos de 5HT posprandiales, en comparación con testigos sanos. La 5HT tiene un cometido importante en la regulación de la motilidad de las vías GI y la percepción visceral, de modo que el aumento en la liberación de 5HT podría contribuir a los síntomas posprandiales en tales enfermos y sentar la base teórica para utilizar antagonistas de 5HT en el tratamiento de tal trastorno.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.



McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Estudio del paciente

Dado que el síndrome de colon irritable es un trastorno para el que no se han identificado alteraciones patognomónicas, su diagnóstico se basa en la identificación de las características clínicas positivas y la eliminación de otras enfermedades orgánicas. Con frecuencia son útiles para establecer el diagnóstico una historia clínica y una exploración física minuciosas. Las características clínicas sugerentes de síndrome de colon irritable son dolor abdominal bajo recurrente con alteración de los hábitos intestinales durante un período sin deterioro progresivo, inicio de los síntomas durante períodos de estrés o alteración emocional, ausencia de otros síntomas generales como fiebre y pérdida de peso, y heces de pequeño volumen sin indicios de sangre.

Por otra parte, la aparición del trastorno por primera vez en la senectud, su curso progresivo desde el comienzo, la diarrea persistente después de 48 h de ayuno y la presencia de diarrea nocturna o esteatorrea van en contra del diagnóstico de colon irritable.

Dado que la mayoría de los síntomas de este trastorno (dolor abdominal, flatulencia y alteración del hábito intestinal) son molestias frecuentes de otros muchos trastornos orgánicos digestivos, la lista de posibles diagnósticos diferenciales es larga. Calidad, localización y momento en que ocurre el dolor suelen ser útiles para sugerir un trastorno específico. El dolor debido a IBS que se produce en la región epigástrica o periumbilical debe diferenciarse de enfermedades del árbol biliar, úlcera péptica, isquemia intestinal y carcinoma de estómago y páncreas. Si el dolor aparece principalmente en el abdomen inferior, es necesario descartar enfermedad diverticular del colon, enfermedad inflamatoria intestinal (colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn) y carcinoma de colon. El dolor posprandial acompañado de flatulencia, náuseas y vómitos sugiere gastroparesia o una obstrucción intestinal parcial. La infestación intestinal por *Giardia lamblia* u otros parásitos puede producir síntomas similares. Cuando la diarrea es el principal síntoma, se deben descartar déficit de lactasa, abuso de laxantes, malabsorción, hipertiroidismo, enfermedad inflamatoria intestinal y diarrea infecciosa. Por otra parte, el estreñimiento puede ser un efecto secundario de múltiples fármacos, como anticolinérgicos, antihipertensivos y antidepresivos. Las endocrinopatías como hipotiroidismo e hipoparatiroidismo también deben considerarse en el diagnóstico diferencial del estreñimiento, especialmente si están presentes otros signos o síntomas generales de estas endocrinopatías. Además, la porfiria aguda intermitente y la intoxicación por plomo pueden tener una presentación clínica similar al síndrome de colon irritable, con estreñimiento doloroso como principal síntoma. Estas posibilidades se sospechan por su presentación clínica y se confirman con

los análisis de sangre y orina adecuados.

Dado que el síndrome de colon irritable es en parte un diagnóstico de exclusión, se deben realizar de forma sistemática ciertas pruebas diagnósticas; otras pueden ser necesarias dependiendo de los síntomas específicos. La American Gastroenterological Association ha definido factores que deben ser tomados en cuenta cuando se seleccione la profundidad de la evaluación diagnóstica. Entre éstos se incluyen duración de los síntomas, cambio de éstos con el tiempo, edad y sexo del paciente, quién lo remite, estudios diagnósticos previos, antecedentes familiares de tumores malignos colorrectales y grado de disfunción psicosocial. De este modo, un individuo joven con síntomas leves precisa un mínimo estudio diagnóstico, mientras que una persona mayor o un individuo con síntomas rápidamente progresivos quizá deban ser sometidos a un estudio más detallado para descartar enfermedades orgánicas. En general, en la mayoría de los pacientes se realizan análisis completo de sangre y rectosigmoidoscopia; además, es necesario analizar las heces en busca de huevos y parásitos. En los pacientes de más de 40 años también debe realizarse una enema de bario con doble contraste o una colonoscopia. Si los síntomas principales son diarrea y meteorismo (flatulencia), habrá que descartar la posibilidad de deficiencia de lactasa por medio de una prueba de hidrógeno en el aliento o mediante la evaluación después de consumir durante tres semanas una dieta sin lactosa. En los pacientes con síntomas concurrentes de dispepsia puede ser aconsejable realizar una prueba de tránsito gastrointestinal superior o una esofagogastroduodenoscopia. En los pacientes con dolor posprandial en el cuadrante superior derecho se debe hacer una ecografía para descartar la presencia de colelitiasis. Las pruebas de laboratorio que hacen poco probable el diagnóstico de síndrome de colon irritable son las que indican anemia, velocidad de sedimentación elevada, leucocitos o sangre en heces y un volumen de heces mayor de 200 a 300 ml/día. Estos datos sugieren otros diagnósticos posibles.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Tratamiento

Orientación al paciente y modificaciones de la dieta

Tranquilizar al paciente y explicarle de manera cuidadosa la naturaleza funcional de este trastorno y la manera de evitar los alimentos que lo desencadenen son primeros pasos importantes para orientarlo e introducir modificaciones en la dieta. A veces, una historia dietética meticulosa puede revelar cuáles son las sustancias (como café, disacáridos, leguminosas y col) que agravan los síntomas. Como tratamiento de prueba, se debe recomendar al paciente que elimine cualquier alimento que parezca tener relación con los síntomas.

Agentes voluminógenos

Las dietas con abundante fibra vegetal y los agentes hidrófilos como el salvado o los coloides hidrófilos se utilizan a menudo para tratar el IBS. La fibra vegetal de los alimentos ejerce múltiples efectos en la actividad del colon. La retención de agua por la fibra puede contribuir a aumentar el volumen de los excrementos, por la capacidad que tiene tal material inerte de incrementar la expulsión de bacterias en las heces. La fibra también acelera el tránsito por el colon en muchas personas. En pacientes propensos a la diarrea, el tránsito por todo el colon es más rápido que el promedio; sin embargo, la fibra vegetal de alimentos puede retrasar el tránsito. Además, por sus propiedades hidrófilas, los agentes voluminógenos fijan agua y así evitan la hidratación o deshidratación excesivas de las heces. Esta última observación podría explicar la experiencia clínica que indica que una dieta con abundante fibra vegetal alivia la diarrea en algunos individuos con IBS. En fecha reciente la suplementación a base de *Psyllium* (semilla de llantén) ha disminuido la percepción de distensión rectal de los pacientes, lo cual denota que la fibra pudiera tener un efecto positivo en la función aferente visceral.

Los efectos beneficiosos de la fibra alimentaria en las funciones del colon sugieren que ésta sería un tratamiento eficaz en individuos con IBS, pero los estudios comparativos con fibra alimentaria han originado resultados variables. Esto no debe causar sorpresa ya que el IBS es un trastorno heterogéneo en el cual algunos enfermos tienen estreñimiento y otros predominantemente diarrea. Muchas investigaciones han indicado incremento del peso de las heces, acortamiento de los tiempos de tránsito por colon y mejoría del estreñimiento. Otros han destacado los beneficios en individuos en que alternan la diarrea y el estreñimiento, con dolor y distensión abdominal; sin embargo, muchos de los estudios no han detectado respuestas en los individuos con IBS en que predominan

la diarrea o el dolor. Los diferentes preparados de fibra pueden tener efectos disímbolos en síntomas selectos del IBS. En una comparación cruzada de diferentes preparados de fibra se observó que *Psyllium* produce mejoría más notable en la frecuencia de la defecación y en el dolor abdominal, en comparación con el salvado. Además, los preparados a base de *Psyllium* tienden a originar distensión y timpanismo menos intensos. A pesar de los datos equívocos en cuanto a la eficacia, muchos de los gastroenterólogos consideran que está justificado intentar en individuos con IBS el uso de agentes voluminógenos o hidrófilos.

Espasmolíticos

Los clínicos han observado que los fármacos anticolinérgicos pueden proporcionar un alivio temporal de los síntomas, como los retortijones dolorosos relacionados con los espasmos intestinales. Aunque los ensayos clínicos controlados han obtenido resultados variables, los datos en general apoyan el empleo de fármacos anticolinérgicos para el dolor. Un metaanálisis de 26 ensayos clínicos doble ciego con espasmolíticos en el síndrome de colon irritable demostró un mejor resultado en la mejoría global (62%) y la reducción del dolor abdominal (64%) en comparación con el placebo (35 y 45%, respectivamente). Los fármacos son más eficaces cuando se prescriben antes del dolor previsible. Los estudios fisiológicos demuestran que los anticolinérgicos inhiben el reflejo gastrocólico; por tanto, para el dolor posprandial es preferible administrar los espasmolíticos 30 min antes de las comidas, de modo que se alcancen concentraciones sanguíneas eficaces poco tiempo antes del momento en que previsiblemente empezará el dolor. La mayoría de los anticolinérgicos contiene alcaloides naturales de la belladona, que pueden producir xerostomía, dificultad urinaria y retención, visión borrosa y mareos. Algunos médicos prefieren utilizar anticolinérgicos sintéticos, como la diciclomina, que actúan menos sobre las secreciones de las mucosas y por tanto producen menos efectos secundarios.

Agentes antidiarreicos

Los agentes a base de opiáceos con acción periférica son los fármacos iniciales más indicados en el IBS en que predomina la diarrea. Los estudios fisiológicos demuestran incremento de las contracciones segmentantes del colon, retraso del tránsito fecal, aumento de las presiones anales y decremento de la percepción rectal con estos fármacos. Cuando la diarrea es grave, en especial en la variante de diarrea indolora del síndrome de colon irritable, se pueden prescribir dosis bajas de difenoxilato (Lomotil), 2.5 a 5 mg cada 4 a 6 h. Estos fármacos son menos adictivos que el paregórico, la codeína o la tintura de opio. En general, el intestino no se hace tolerante a los efectos antidiarreicos de los opiáceos, y no es necesario incrementar las dosis para mantener su efecto. Estos fármacos son más útiles si se toman antes de los momentos de estrés previsibles que se sabe causan la diarrea. Sin embargo, el tratamiento con antidiarreicos debe considerarse tan sólo temporal; el objetivo final del tratamiento es la supresión progresiva de la medicación, sustituyéndola por una dieta rica en fibra.

Antidepresivos

Además de mejorar el estado de ánimo, los antidepresivos tienen diversos efectos fisiológicos que

pueden ser benéficos en el síndrome de colon irritable. En los pacientes en que predomina la diarrea el antidepresivo tricíclico imipramina lentifica la propagación del complejo migratorio motor del tránsito yeyunal y retrasa el tránsito bucocecal y de todo el intestino, lo que indica que tiene un efecto inhibidor motor. Los tricíclicos también pueden modificar la actividad nerviosa aferente visceral.

Los antidepresivos tricíclicos son eficaces en otros pacientes con síndrome de colon irritable. En un estudio de dos meses con desipramina el dolor abdominal mejoró en 86% de los pacientes tratados con el fármaco, en comparación con 59% de los que recibieron placebo. Otro estudio con desipramina en 28 pacientes con síndrome de colon irritable demostró una mejoría en frecuencia de las deposiciones, diarrea, dolor y depresión. Esta mejoría se observó principalmente en los pacientes con predominio de la diarrea, y no en aquéllos en que predominaba el estreñimiento. Los efectos beneficiosos de los compuestos tricíclicos en el tratamiento de IBS al parecer son independientes de su función antidepresiva. Los beneficios terapéuticos en el caso de síntomas intestinales se producen con mayor rapidez y con dosis menores. No se ha hecho una evaluación precisa de la eficacia de otras clases de antidepresivos en el tratamiento del IBS. La paroxetina, un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (*selective serotonin reuptake inhibitor*, SSRI), acelera el tránsito de la boca al ciego y ello plantea la posibilidad de que esta clase de medicamentos sea útil en individuos en quienes predomina el estreñimiento. El citalopram, otro SSRI, disminuye la percepción de la distensión del recto y aminora la magnitud de la respuesta gastrocólica en voluntarios sanos. Un pequeño estudio con citalopram en pacientes de IBS en que los testigos recibieron placebo indicó disminución del dolor. Una investigación de la mianserina, que posee efectos antagonistas de receptores de $5HT_2$ serotonínicos y $5HT_3$ así como antagonistas de adrenorreceptores α_2, indicó disminuciones en dolor, angustia y discapacidad funcional, en comparación con el placebo. A pesar de estos resultados preliminares se necesitan mayores datos confirmatorios de la eficacia de los SSRI en el tratamiento del síndrome de colon irritable.

Tratamiento antiflatulento

El tratamiento del exceso de gas rara vez es satisfactorio, excepto en los casos de aerofagia evidente o déficit de disacaridasas. Se debe aconsejar a los pacientes que coman despacio y que eviten la goma de mascar, las bebidas carbonatadas, los edulcorantes artificiales, las leguminosas y los alimentos de la familia de las crucíferas (como la col). Se han probado simeticona, antiácidos y carbón activado, casi siempre con resultados desalentadores.

Agonistas y antagonistas de los receptores de serotonina

Los antagonistas de los receptores de serotonina han sido estudiados como productos terapéuticos para tratar el IBS en que predomina la diarrea. La serotonina actúa en los receptores de $5HT_3$ y aumenta la sensibilidad de neuronas aferentes cuyas fibras reciben estímulos del intestino. En el ser humano, un antagonista del receptor de $5HT_3$ como el alosetron aplaca la percepción de los estímulos viscerales dolorosos en el IBS. También induce la relajación rectal, incrementa la distensibilidad del recto y retrasa el tránsito por el colon. En investigaciones de 12 semanas con

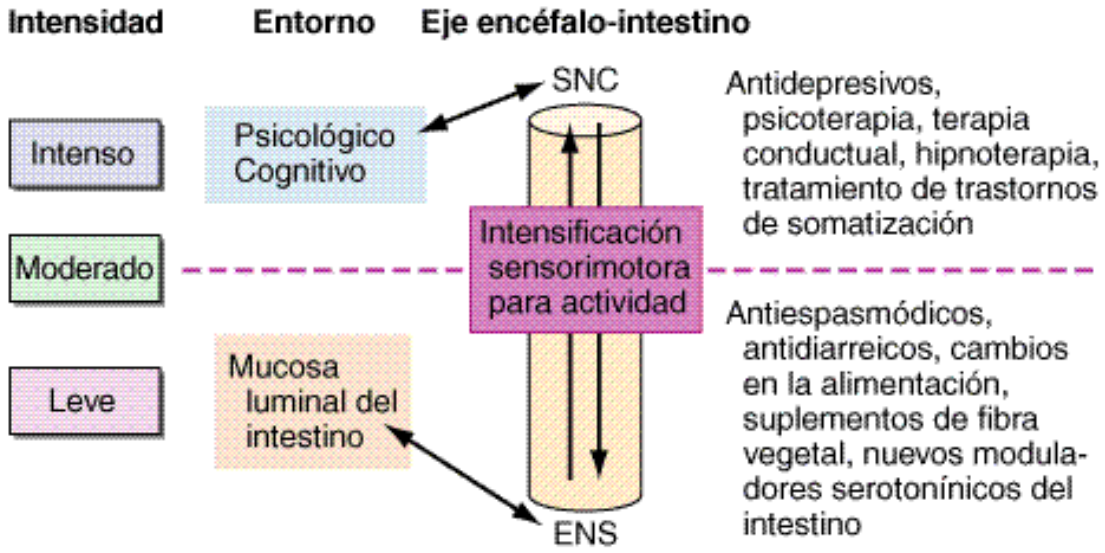
gran número de participantes quienes recibieron alosetron y donde los testigos recibieron placebo se observó disminución de las molestias y mejoría en la frecuencia de expulsión de heces, en su consistencia y en la urgencia para la defecación entre pacientes de IBS sin estreñimiento. Los datos de un estudio de vigilancia de 48 semanas confirmaron la eficacia a largo plazo del alosetron. Por razones poco claras, las mujeres con IBS obtuvieron mayor beneficio que los varones. Sin embargo, en la vigilancia después de la distribución comercial del fármaco se observaron 70 casos de colitis isquémica, incluidos 10 en que fue necesaria una intervención quirúrgica, y hubo tres fallecimientos. Como consecuencia, el propio fabricante retiró voluntariamente del mercado tal fármaco. Los estudios preliminares con silansetron (un nuevo antagonista del receptor $5HT_3$) en sujetos con IBS sin estreñimiento han indicado mejoría similar en el dolor abdominal y la diarrea que con el alosetron. Los datos de investigaciones de vigilancia aclararán si los efectos adversos también disminuyen la utilidad de este agente.

Los nuevos agonistas de receptor $5HT_4$ poseen actividad procinética al estimular el peristaltismo. En individuos con IBS y estreñimiento, el tegaserod aceleró el tránsito intestinal y por el colon ascendente. Investigaciones en que participaron más de 4 000 pacientes de IBS con predominio del estreñimiento han indicado disminución de las molestias y mejoría del estreñimiento y el meteorismo en comparación con los que recibieron placebo. Salvo la diarrea, no se han observado otros efectos adversos notables. En Estados Unidos se ha aprobado el uso de tegaserod para tratar el IBS en que predomina el estreñimiento.

Resumen

La estrategia terapéutica en el IBS depende de la intensidad del trastorno (cuadro 277-3). Muchos de los enfermos del síndrome en cuestión tienen síntomas de poca magnitud. Suelen ser atendidos por médicos familiares o generales, tienen escasas o nulas dificultades psicosociales y no solicitan frecuentemente los servicios de atención de la salud. El tratamiento por lo común incluye enseñanza, tranquilización verbal y cambios en la alimentación y el modo de vida. Una proporción menor presentan síntomas moderados, que suelen ser intermitentes y guardan relación con alteraciones funcionales de los intestinos, como empeoramiento con la ingestión de alimentos o con el estrés y mejoría con la defecación. El tratamiento incluye agentes farmacológicos que actúan en el intestino como antiespasmódicos, antidiarreicos, suplementos de fibra vegetal y los nuevos moduladores serotonínicos intestinales (fig. 277-1). Una fracción pequeña de pacientes de IBS tienen síntomas graves y refractarios. Por lo común se les atiende en centros terciarios y a menudo tienen dolor constante y problemas psicosociales (fig. 277-1). Los pacientes de este grupo se benefician más si se usan antidepresivos y otras terapias psicológicas.

FIGURA 277-1.



Sitios en que actuarían medidas terapéuticas en el síndrome de colon irritable. Las personas con síntomas leves o moderados por lo común tienen manifestaciones intermitentes que guardan relación con alteraciones de las funciones intestinales. En estos casos el tratamiento incluye fármacos de acción intestinal como antiespasmódicos, antidiarreicos, suplementos de fibra vegetal y moduladores serotonínicos de intestino. Los individuos con síntomas intensos por lo común tienen dolor constante y problemas psicosociales. Este grupo de pacientes se benefician más de antidepresivos y otros tratamientos psicológicos. SNC, sistema nervioso central; ENS, sistema nervioso entérico (*enteric nervous system*).

Cuadro 277-3. Espectro de intensidad del síndrome de colon irritable

	Leve	Moderado	Intenso
Signos clínicos			
Prevalencia	70%	25%	5%
Correlación con el cuadro funcional de intestinos	+++	++	+
Los síntomas son constantes	0	+	+++
Dificultades psicosociales	0	+	+++
Problemas de atención de salud	+	++	+++
Tipo de práctica	Primaria	Especialidad	Envío a atención terciaria

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

American Gastroenterological Association medical position statement: Irritable bowel syndrome. Gastroenterology 112:2118, 1997

Bueno L et al: Mediators and pharmacology of visceral sensitivity: from basic to clinical investigations. Gastroenterology 112:1714, 1997 [PMID: 9136853]

Hasler WL, Owyang C: Irritable bowel syndrome, in *Textbook of Gastroenterology*, 4th ed, T Yamada (ed). Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2003, pp 1817–1842

Jackson JL et al: Treatment of functional gastrointestinal disorders with antidepressant medications: A meta-analysis. Am J Med 108:65, 2000 [PMID: 11059442]

Mertz H: Irritable bowel syndrome. N Engl J Med 349:2136, 2003 [PMID: 14645642]

Spiller RC et al: Increased rectal mucosal enteroendocrine cells, T lymphocytes, and increased gut permeability following acute *Campylobacter* enteritis and in post-dysenteric irritable bowel syndrome. Gut 47:804, 2000 [PMID: 11076879]

Talley NJ: Evaluation of drug treatment for irritable bowel syndrome. Br J Clin Pharmacol 56:362, 2003 [PMID: 12968980]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISONONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Poliserositis familiar recurrente

La poliserositis familiar recurrente, fiebre mediterránea familiar (*familial Mediterranean fever*, FMF) o poliserositis paroxística familiar, entre otros nombres, es el prototipo de un grupo de enfermedades hereditarias (cuadro 278-1) caracterizadas por accesos repetitivos de fiebre con inflamación de las serosas, membranas sinoviales o piel y en algunas personas, por la aparición de amiloidosis diseminada AA (cap. 310) en algún momento de su vida. Ante la poca frecuencia (relativa) con que se detectan títulos altos de autoanticuerpos o linfocitos T con especificidad antigénica, se ha propuesto el uso del término *autoinflamatorias* para describir a estas enfermedades.

Cuadro 278-1. Síndromes de fiebres periódicas hereditarias

	FMF	TRAPS	HIDS	MWS	FCAS	NOMID
Etnia	Judíos, árabes, turcos, armenios, italianos	Cualquier grupo étnico	Predominantemente holandeses, norte de Europa	Cualquier grupo étnico	Cualquier grupo étnico	Cualquier grupo étnico
Mecanismo de herencia	Recesivo	Dominante	Recesivo	Dominante	Dominante	Por lo común mutaciones *de novo*
Gen/ cromosoma	*MEFV*/16p13.3	*TNFRSF1A*/12p13	*MVK*/12q24	*CIAS1*/1q44	*CIAS1*/1q44	*CIAS1*/1q44
Proteína	Pirina	Receptor p55 de TNF	Mevalonato cinasa	Criopirina	Criopirina	Criopirina
Duración del ataque	Uno a tres días	A menudo más de siete días	Tres a siete días	Uno a dos días	Minutos a tres días	Continuo, con exacerbaciones
Serosa afectada	Pleuritis, peritonitis, derrames pericárdicos asintomáticos	Pleuritis, peritonitis, pericarditis	Dolor abdominal pero pocas veces peritonitis; rara vez pleuritis y pericarditis	Es frecuente el dolor abdominal; rara vez pleuritis y pericarditis	Rara	Rara
Piel	Eritema erisipeloide	Eritema migratorio centrífugo	Erupción maculopapulosa difusa; úlceras en boca y vagina	Erupción urticariana difusa	Erupción urticariana inducida por frío	Erupción urticariana difusa

Articulaciones	Monoartritis aguda; artritis crónica coxofemoral (rara)	Monoartritis aguda, artralgias	Artralgias, oligoartritis	Artralgias, oligoartritis que afecta a grandes articulaciones	Poliartralgias	Hipertrofia epifisaria y rotuliana, acropaquia (dedos hipocráticos)
Músculos	Es común la mialgia inducida por ejercicio; rara la mialgia febril prolongada	Mialgias migratorias	Poco común	Son comunes las mialgias	A veces mialgias	A veces mialgia
Ojos y oídos	Poco común	Edema periorbitario, conjuntivitis, rara vez uveítis	Poco común	Conjuntivitis, epiescleritis, edema del disco óptico; pérdida auditiva neurosensorial	Conjuntivitis	Conjuntivitis, uveítis, edema del disco óptico, ceguera, hipoacusia neurosensorial
SNC	Rara la meningitis aséptica	Cefalalgia	Cefalalgia	Cefalalgia	Cefalalgia	Meningitis aséptica, convulsiones
Amiloidosis	Muy común en homocigotos M694V	15% de los casos, en promedio	No se ha descrito	En promedio 25% de los casos	Poco común	Como complicación tardía
Tratamiento	Profilaxis con colquicina oral	Glucocorticoides, etanercept	NSAID contra la fiebre; el etanercept está en fase de investigación	NSAID, prednisona; anakinra en fase de investigación	NSAID	Anakinra en investigación

Abreviaturas: FMF, poliserositis familiar recurrente; TNF, factor de necrosis tumoral; TRAPS, síndrome periódico vinculado con receptor de TNF; HIDS, hiperglobulinemia D con síndrome de fiebre periódica; MWS, síndrome de Muckle-Wells; FCAS, síndrome autoinflamatorio familiar por frío; NOMID; enfermedad inflamatoria multiorgánica que comienza en la vida neonatal; SNC, sistema nervioso central; NSAID, antiinflamatorios no esteroideos (*nonsteroidal anti-inflammatory drug*).

Aspectos étnicos y fisiopatológicos

La FMF fue identificada por primera vez en armenios, árabes, turcos y judíos no asquenazíes (preferentemente de África del Norte e Irak). Con el advenimiento de métodos genéticos se ha corroborado la presencia de FMF con frecuencia creciente en judíos asquenazíes e italianos y confirmado la aparición de casos ocasionales, incluso sin que la persona tenga antepasados mediterráneos. La poliserositis tiene un mecanismo de herencia recesivo pero, particularmente en países en que las familias son pequeñas, sólo en cerca de 50% de los casos se puede identificar el antecedente positivo familiar. El estudio del DNA señala frecuencias de portador incluso de 1:3 en las poblaciones afectadas, lo cual sugiere una ventaja heterocigótica.

En 1997 se identificó por clonación posicional el gen de esta forma de poliserositis familiar. Codifica una proteína de aproximadamente 95 kDa, con 781 aminoácidos, llamada *pirina* (o *marenostrina*) que se expresa vinculada al citoesqueleto en granulocitos, eosinófilos y monocitos activados por citocinas. El extremo N terminal de 92 aminoácidos de la pirina define un motivo que es el dominio PYRIN, cuya estructura es similar a los dominios de apoptosis, a los dominios efectores de apoptosis (muerte) y a los de reclutamiento de caspasa. Los dominios PYRIN median las interacciones interproteínicas homotípicas y se han identificado en otras proteínas como la criopirina, que muestra mutación en otros tres síndromes de "fiebre recurrente". Por medio de la interacción de dicho dominio con la proteína adaptadora intermedia, la pirina regula la caspasa-1 [enzima convertidora de interleucina-1β (IL)] y con ello la secreción de IL-1β. Los ratones con deficiencia de pirina muestran una sensibilidad muy grande a endotoxinas, producción excesiva de IL-1β y trastornos en la apoptosis de los monocitos.

Ataques agudos

Los accesos de fiebre de la FMF pueden comenzar incluso en los inicios de la lactancia; 90% de los pacientes han tenido ya su primer ataque a los 20 años de edad. Los accesos típicos persisten por lo común entre 24 y 72 h, y los ataques artríticos tienden a prolongarse un poco más. En algunos enfermos los accesos surgen con gran regularidad, pero la frecuencia de los ataques varía con el paso del tiempo y va desde lapsos de pocos días hasta remisiones que duran años. La aparición de los ataques suele ser impredecible, aunque algunas personas los vinculan con el ejercicio, el estrés o la menstruación; el embarazo se acompaña a veces de remisión.

Cuando se mide, se advierte casi siempre ascenso de la temperatura durante el tiempo que dura el ataque de FMF. En los lactantes se detectan en ocasiones hiperpirexia intensa e incluso convulsiones de origen febril y la fiebre a veces es la única manifestación de la enfermedad en los niños de corta edad.

Más de 90% de las personas con FMF presentan ataques abdominales en algún momento de su evolución. Las crisis varían en intensidad e incluyen desde dolor sordo y molesto y distensión con dolor leve a la palpación directa, hasta dolor intenso y generalizado con silencio abdominal (desaparición de ruidos), rigidez, adolorimiento de rebote y niveles hidroaéreos en radiografías con el sujeto erecto. Por medio de la tomografía computadorizada (*computer tomography*, CT) se ha podido demostrar la presencia de un volumen pequeño de líquido en la cavidad abdominal. Si se efectúa en los pacientes la laparotomía exploratoria, se identificará un exudado peritoneal estéril con abundantes neutrófilos, a veces con adherencias que quedaron de crisis pasadas. Rara vez hay ascitis.

Los ataques pleurales por lo común se manifiestan por dolor retroesternal unilateral, cruento y transfictivo. Las radiografías pueden indicar la aparición de atelectasia y a veces derrame; por medio de toracentesis se obtiene un líquido exudativo con abundantes neutrófilos. Después de ataques repetidos puede haber engrosamiento pleural.

La artritis de la FMF es más frecuente en personas que son homocigotas en relación con la mutación M694V, situación especialmente frecuente en judíos no asquenazíes. La artritis aguda de la FMF por lo común afecta a una sola articulación, ante todo a la rodilla, el tobillo o la cadera, aunque son posibles otras características o perfiles, particularmente en niños. Es frecuente identificar derrames intraarticulares de gran volumen con líquido sinovial estéril en que abundan los neutrófilos, aunque no hay eritema ni calor como signos correspondientes. Incluso después de ataques artríticos repetidos, pocas veces surgen

cambios radiográficos. Antes de que se contara con la colquicina como profiláctico, cerca de 5% de los sujetos artríticos por FMF desarrollaban artritis crónica de las rodillas o las caderas. La sacroilitis crónica se observa a veces en FMF, independientemente del antígeno leucocítico humano (*human leukocyte antigen*, HLA) B27, incluso en personas que reciben colquicina. En Estados Unidos hay una propensión mucho mayor a que los individuos con FMF presenten artralgia y no artritis.

La manifestación cutánea característica de la FMF es el eritema erisipeloide, que es una erupción eritematosa aplanada sobresaliente que aparece con mayor frecuencia en el dorso de los pies, en los tobillos o en las piernas, sola o en combinación con dolor abdominal, pleuritis o artritis. En la biopsia se advierten infiltrados de granulocitos y monocitos alrededor de los vasos. La erupción se observa con mayor frecuencia en homocigotos para M694V y es relativamente rara en Estados Unidos.

Las mialgias inducidas por ejercicio (no febriles) son comunes y un pequeño porcentaje de enfermos tiende a desarrollar una mialgia febril prolongada que dura varias semanas. Rara vez hay afección sintomática del pericardio, aunque algunos pacientes muestran pequeños derrames en esa capa, como dato ecocardiográfico accidental. La inflamación unilateral y aguda del escroto puede observarse en varones prepúberes. Se ha señalado la aparición de meningitis aséptica, pero no hay consenso en cuanto a su relación causal. En la FMF podría haber una mayor frecuencia de vasculitis como la púrpura de Henoch-Schönlein y la periarteritis nudosa (cap. 306).

Los datos de los métodos de laboratorio en ataques de FMF son congruentes con la presencia de inflamación aguda e incluyen aumento de la tasa de eritrosedimentación; leucocitosis; trombocitosis (en niños), y elevaciones en los niveles de proteína C reactiva, fibrinógeno, haptoglobina e inmunoglobulina sérica. A veces se detectan albuminuria y hematuria transitorias.

Amiloidosis

Antes de que se usara la colquicina como fármaco profiláctico, la amiloidosis diseminada era una complicación frecuente de FMF. Es causada por el depósito de un fragmento del amiloide A sérico (reactivo de fase aguda), en riñones, suprarrenales, intestinos, bazo, pulmones y testículos. Hay que sospechar la presencia de amiloidosis en personas con proteinuria entre uno y otro ataques; casi siempre se emplea la biopsia renal o del recto para corroborar el diagnóstico. Entre los factores de peligro están el genotipo homocigoto M694V, el antecedente familiar positivo (independientemente del estado mutacional de FMF), el genotipo SAA 1, el sexo masculino, no recibir colquicina por incumplimiento de órdenes terapéuticas y haber nacido y haberse criado en Oriente Medio.

Diagnóstico

En los casos típicos, el médico experto puede corroborar el diagnóstico basado en los solos signos clínicos. Se ha demostrado que los criterios clínicos para detectar FMF poseen notorias sensibilidad y especificidad en zonas del planeta en que la probabilidad de FMF (antes de practicar pruebas) es grande. Los métodos genéticos constituyen un complemento útil en casos ambiguos o cuando el médico no posee experiencia en la detección de la FMF. Gran parte de las mutaciones de FMF vinculadas con la enfermedad se localizan en el exón 10 del gen y otro grupo menor de ellas en el exón 2. En la página de Internet http://fmf.igh.cnrs.fr/infevers/ se incluye una lista actualizada de mutaciones de FMF y otras fiebres periódicas hereditarias.

Los métodos genéticos de estudio han ensanchado el espectro clínico y la distribución geográfica de la FMF

y pueden tener utilidad pronóstica. Casi todos los estudios indican que los homocigotos M694V tienen enfermedad de comienzo más temprano y una mayor frecuencia de artritis, erupciones y amiloidosis. En cambio, la mutación E148Q suele acompañarse de una enfermedad más benigna. E148Q a veces aparece en posición *cis* con mutaciones del exón 10, lo cual complica la interpretación de los resultados de los métodos genéticos. Sólo 70% de los pacientes, en promedio, con la FMF clínicamente típica poseen dos mutaciones identificables en posición *trans*, lo cual sugiere que los métodos de cribado actual no detectan todas las mutaciones importantes o que puede bastar una sola mutación para que surja la enfermedad en determinadas circunstancias. En los casos mencionados es muy importante el criterio clínico del médico y a veces, un lapso de prueba con colquicina con fines terapéuticos es útil para confirmar el diagnóstico. Los estudios genéticos de personas no afectadas no son recomendables, dada la posibilidad de falta de penetrancia y la trascendencia posible de un resultado positivo para la capacidad de suscribir seguros en lo futuro.

Si se atiende a la persona en su primer ataque, las entidades que intervienen en el diagnóstico diferencial son muchas, aunque delimitadas por la afección de órganos específicos. Después de algunos ataques, en el diagnóstico diferencial se pueden incluir los otros síndromes de fiebre periódica hereditaria (cuadro 278-1); el síndrome de fiebre periódica con úlceras aftosas, faringitis y adenopatía cervical (*periodic fever with aphthous ulcers, pharyngitis, and cervical adenopathy*, PFAPA, llamado también síndrome con fiebre periódica, aftas, faringitis y adenitis o PFAFA); la artritis reumatoide juvenil de comienzo generalizado o la enfermedad de Still del adulto; porfiria; angioedema hereditario; enteropatía inflamatoria y en mujeres, trastornos ginecológicos.

Tratamiento

El tratamiento más indicado de la FMF comprende la ingestión diaria de colquicina, fármaco que disminuye la frecuencia y la intensidad de los ataques e impide que surja amiloidosis en los sujetos colaboradores. La administración intermitente cuando se inicia el ataque no tiene tanta eficacia como la profilaxis diaria y no se ha corroborado su utilidad para impedir la amiloidosis. La dosis usual de colquicina para el adulto es de 1.2 a 1.8 mg/día, que permite la disminución sustancial de los síntomas en 66% de los enfermos y una mejoría moderada en más de 90% de ellos. Los niños pueden necesitar dosis menores, aunque no en forma proporcional a su peso corporal.

Entre las reacciones adversas frecuentes de la colquicina están la distensión y los cólicos abdominales, la intolerancia a la lactosa y la diarrea, y todas ellas podrán llevarse al mínimo si se comienza su uso con dosis bajas y se aumentan poco a poco según la tolerancia, si se fracciona la dosis, con el uso de simeticona para combatir la flatulencia y la abstinencia de consumir productos lácteos. Si uno u otro progenitores la usan hacia la fecha de la concepción, la colquicina podría hacer que aumentara moderadamente el peligro de trisomía del 21 (síndrome de Down). En ancianos con insuficiencia renal, el fármaco puede originar una mioneuropatía que se caracteriza por debilidad de músculos proximales y elevación de la cinasa de creatinina. La ciclosporina inhibe la excreción de la colquicina por el hígado, al ejercer efectos en el sistema de transporte MDR-1, lo cual a veces ocasiona lesiones tóxicas por el fármaco (colquicina) en personas que han recibido un riñón de trasplante por amiloidosis. En términos generales, será mejor no administrar el preparado intravenoso a personas que ya reciben colquicina por vía oral, porque en tal situación a veces surgen reacciones tóxicas que pueden ser fatales.

No se cuenta con otros medios profilácticos para el corto número de enfermos que no mejoran con la colquicina o que no toleran sus dosis terapéuticas, aunque están en fase de investigación el interferón alfa y el factor de necrosis tumoral (*tumor necrosis factor*, TNF). Se ha sugerido el trasplante de médula ósea para los casos de FMF refractarios, pero es inaceptable hoy en día en razón de su cociente riesgo/beneficio.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Otras fiebres recurrentes hereditarias

A cinco años de haberse descubierto el gen de la FMF, se identificaron tres genes más que originaban cinco síndromes de fiebre periódica hereditaria diferentes, lo cual fue el punto de partida de un cambio paradigmático en el diagnóstico y el tratamiento de estos trastornos.

Síndrome periódico vinculado con el receptor TNF

El síndrome periódico vinculado con el receptor TNF (*TNF receptor-associated periodic syndrome*, TRAPS) es causado por las mutaciones que se heredan por mecanismos dominantes en los dominios extracelulares del receptor de TNF de 55-kDa (TNFRSF1A, p55). Fue descrito originalmente en una gran familia irlandesa (de la cual tomó su nombre de *fiebre familiar de Hibernia*), pero el síndrome tiene una amplia distribución étnica. Los accesos suelen comenzar en la niñez y la duración de los mismos va de uno a dos días a varias semanas y en casos graves, los síntomas pueden ser casi continuos. Además de los ataques de tipo peritoneal, pleural y sinovial semejantes a los observados en la FMF, los individuos con TRAPS a menudo tienen inflamación ocular (muy a menudo conjuntivitis, edema periorbitario o ambos signos) y una mialgia migratoria característica, con eritema doloroso suprayacente. Los sujetos con TRAPS por lo común reaccionan mejor a los glucocorticoides que a la colquicina administrados con fines profilácticos. En promedio, 15% terminan por desarrollar amiloidosis. El diagnóstico de TRAPS se basa en la demostración de mutaciones de tipo *TNFRSF1A* en presencia de los síntomas característicos. Los leucocitos de los individuos con algunas mutaciones TRAPS muestran un defecto de la excreción del receptor TNF, lo cual trastorna la homeostasia normal y explica las manifestaciones autoinflamatorias. Se ha observado que etanercept, que es un inhibidor de TNF, aplaca los ataques de TRAPS, aunque no se ha probado su efecto en la amiloidosis.

Hiperinmunoglobulinemia d con síndrome de fiebre periódica (HIDS)

HIDS es un síndrome de fiebre recurrente que se hereda por mecanismos recesivos y que se identifica más bien en personas cuyos antepasados provinieron del norte de Europa. Es causado por mutaciones de la mevalonato cinasa (*mevalonate kinase*, MVK), que codifica una enzima que interviene en la síntesis de colesterol e isoprenoides no esterólicos. Los ataques por lo común comienzan en la lactancia y duran de tres a siete días. Entre los signos clínicamente característicos están una linfadenopatía cervical dolorosa, con erupción maculopapulosa difusa que afecta a las

palmas y las plantas, y úlceras aftosas; rara vez se observa pleuritis y no se ha señalado todavía la presencia de amiloidosis. La actividad clínica y patológica, a pesar de que se definió originalmente por el incremento persistente de IgD sérica, no guarda relación con dicho nivel y algunos sujetos con FMF o TRAPS pueden tener valores séricos levemente mayores de dicha inmunoglobulina. Además, algunos enfermos con mutaciones *MVK* y fiebre periódica tienen niveles de IgD normales. No se cuenta con tratamiento alguno para la hiperinmunoglobulinemia D con síndrome de fiebre periódica.

Criopirinopatías

Tres síndromes febriles hereditarios, que son el síndrome autoinflamatorio familiar por frío (*familial cold autoinflammatory syndrome*, FCAS), el síndrome de Muckle-Wells (*Muckle-Wells syndrome*, MWS) y la enfermedad inflamatoria multiorgánica que comienza en la fase neonatal (*neonatal onset multisystem inflammatory disease*, NOMID), son causados por mutaciones en el gen *C1AS1* que codifica la criopirina y que representan todo un espectro clínico de enfermedades. Las personas con FCAS tienen escalofríos, fiebre, cefalalgia, artralgias, conjuntivitis y una erupción similar a la urticaria como reacción a la exposición generalizada al frío. En el MWS se advierte una erupción similar, aunque no suele ser inducida por el frío. Los individuos con MWS también presentan fiebre, dolor abdominal y de extremidades, artritis, conjuntivitis, y con el paso del tiempo, pérdida auditiva neurosensorial. La NOMID es la más grave de las tres entidades e incluye meningitis aséptica crónica, una artropatía característica y una erupción urticariana. A semejanza de la pirina, la proteína de FMF, la criopirina tiene un dominio PYRIN en la terminación N y regula la producción de IL-1β. Ha sido alentadora la experiencia terapéutica inicial obtenida con anakinra, que es el antagonista del receptor de IL-1 en el síndrome de Muckle-Wells.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Aksentijevich I et al: De novo *CIAS1* mutations, cytokine activation, and evidence for genetic heterogeneity in patients with neonatal-onset multisystem inflammatory disease (NOMID). A new member of the expanding family of pyrin-associated autoinflammatory diseases. Arthritis Rheum 46:3340, 2002 [PMID: 12483741]

Drenth JPH, Van der Meer JWM: Hereditary periodic fever. N Engl J Med 345:1748, 2001 [PMID: 11742050]

Hawkins PN et al: Interleukin-1-receptor antagonist in the Muckle-Wells syndrome. N Engl J Med 348:2583, 2003 [PMID: 12815153]

Hoffman HM et al: Mutation of a new gene encoding a putative pyrin-like protein causes familial cold autoinflammatory syndrome and Muckle-Wells syndrome. Nat Genet 29:301, 2001 [PMID: 11687797]

Hull KM et al: The TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS). Emerging concepts of an autoinflammatory disorder. Medicine (Baltimore) 81:349, 2002 [PMID: 12352631]

Hull KM: The expanding spectrum of systemic autoinflammatory disorders and their rheumatic manifestations. Curr Opin Rheumatol 15:61, 2003 [PMID: 12496512]

La Regina M et al: Familial Mediterranean fever is no longer a rare disease in Italy. Eur J Hum Genet 11:50, 2003

Takada K et al: Favorable preliminary experience with etanercept in two patients with the hyperimmunoglobulinemia D with periodic fever syndrome. Arthritis Rheum 48:2645, 2003 [PMID: 13130485]

Touitou I et al: Allogeneic bone marrow transplantation: Not a treatment yet for familial Mediterranean fever. Blood 102:409, 2003 [PMID: 12814918]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

McGraw-Hill Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Colon

Diverticulosis

Incidencia y aspectos epidemiológicos

Entre las poblaciones del hemisferio occidental, la diverticulosis afecta prácticamente a la mitad de personas mayores de 60 años. La prevalencia en mujeres y en varones es semejante. Sin embargo, la enfermedad tiende a aparecer en edad más joven en los varones. Por fortuna, sólo 20% de las personas con diverticulosis terminan por mostrar un cuadro sintomático. La enfermedad es rara en los países subdesarrollados, cuya alimentación incluye más fibra vegetal y residuos.

Aspectos anatómicos y fisiopatológicos

En el intestino se observan dos tipos de divertículos: verdaderos y falsos (seudodivertículos). El tipo más común que afecta al colon es el seudodivertículo. Es una hernia o prolongación sacciforme de la mucosa que atraviesa la muscular propia. Dicha protrusión surge frecuentemente en el punto en que la arteria nutricia penetra en la capa muscular y crea una solución de continuidad en la pared del colon. La diverticulosis suele afectar al colon sigmoide y sólo 5% de los enfermos presentan divertículos pancólicos; ello quizá sea consecuencia de la zona de presión relativamente alta que existe en esta región del intestino grueso. Así, las contracciones de mayor amplitud, en combinación con el estreñimiento y el excremento con abundante grasa en el interior del colon sigmoide, facilitarían las condiciones idóneas para la aparición de divertículos. La *diverticulitis* o inflamación del divertículo nace de la retención de partículas dentro del saco y la formación de un fecalito. En consecuencia, hay compresión o erosión de algún vaso sanguíneo, que culmina en perforación o hemorragia.

Cuadro inicial, evaluación y tratamiento de la hemorragia en los divertículos

La pérdida de sangre en un divertículo del colon es la causa más frecuente de hematoquezia en personas mayores de 60 años, aunque sólo 20% de las personas con diverticulosis presentarán hemorragias gastrointestinales. Los individuos expuestos a un mayor peligro de sangrado tienden a ser los hipertensos, los que tienen ateroesclerosis y quienes consumen regularmente antiinflamatorios no esteroides. Casi todas las pérdidas hemáticas ceden por sí solas y se cohiben de manera espontánea con el reposo o la inactividad intestinal. El riesgo permanente de nueva

hemorragia es de 25 por ciento.

Para localizar la hemorragia de los divertículos, se debe practicar una colonoscopia, que puede tener utilidad diagnóstica y terapéutica en el tratamiento de la hemorragia leve o moderada de dichas anomalías. Si la persona se encuentra estable, la pérdida masiva de sangre se tratará mejor por angiografía. Por medio de la angiografía mesentérica se localiza el sitio sangrante y se ocluye satisfactoriamente con una espiral en 80% de los casos. Hecho lo anterior, se vigilará con gran detenimiento al paciente, con endoscopia repetitiva o sin ella, en busca de signos de isquemia del colon. Con las técnicas nuevas de embolización muy selectiva con espiral, la cifra de isquemia del colon es menor de 10% y el peligro de nueva hemorragia aguda, menor de 25%. Como otra posibilidad, se puede administrar vasopresina en venoclisis selectiva para detener la hemorragia. Sin embargo, su uso se ha acompañado de complicaciones importantes como infarto del miocardio e isquemia intestinal en más de 40% de los enfermos. Aún más, una vez que cesa la venoclisis, reaparece la hemorragia en la mitad de los enfermos. Los estudios de localización indican que la hemorragia como consecuencia de diverticulosis cólica es más frecuente en el hemicolon derecho. Por tal razón, habrá que hacer una colectomía abdominal total en todo individuo con supuesta hemorragia por diverticulosis que necesita una operación de urgencia y en el que no es posible localizar el punto sangrante. Las recomendaciones actuales indican que si la persona no muestra estabilidad del estado general o ha perdido el equivalente de 3 L de sangre en el término de 24 h, se deberá practicar una operación. En sujetos que no tienen otras enfermedades graves puede realizarse la ablación quirúrgica y practicar una anastomosis primaria. Se ha señalado una cifra mayor de fugas por la anastomosis en personas sometidas a anastomosis primaria que han recibido más de 10 U de sangre (en promedio, 4.5 L o más).

Cuadro inicial y evaluación de la diverticulitis

La diverticulitis aguda comienza de forma característica con fiebre, anorexia, dolor en el cuadrante inferior izquierdo del abdomen y diarrea. En los casos graves, la persona puede mostrar peritonitis generalizada y estreñimiento intenso. El cuadro inicial de la perforación de un divertículo con formación de una fístula hasta la vejiga es de neumaturia o infecciones repetidas de las vías urinarias. En la exploración se pueden observar distensión del abdomen y signos de peritonitis localizada o generalizada. En los estudios de laboratorio se advertirá leucocitosis. En raras ocasiones, el paciente presenta un nivel hidroaéreo en el cuadrante inferior izquierdo en la radiografía simple de abdomen; se trata de un divertículo gigante del colon sigmoide y se corrige con ablación, para evitar la perforación inminente.

El diagnóstico de diverticulitis se hace mejor con la tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT), en que se identifican los signos siguientes: divertículos en el colon sigmoide; engrosamiento de la pared del colon mayor de 4 mm; inflamación de la grasa pericólica ± acumulación de material de contraste o líquido. Los síntomas del colon irritable (*irritable bowel syndrome*, IBS) pueden imitar los de la diverticulitis. Por tal razón, si se sospecha esta última entidad pero no cumple con los criterios de la tomografía computadorizada o no se acompaña de

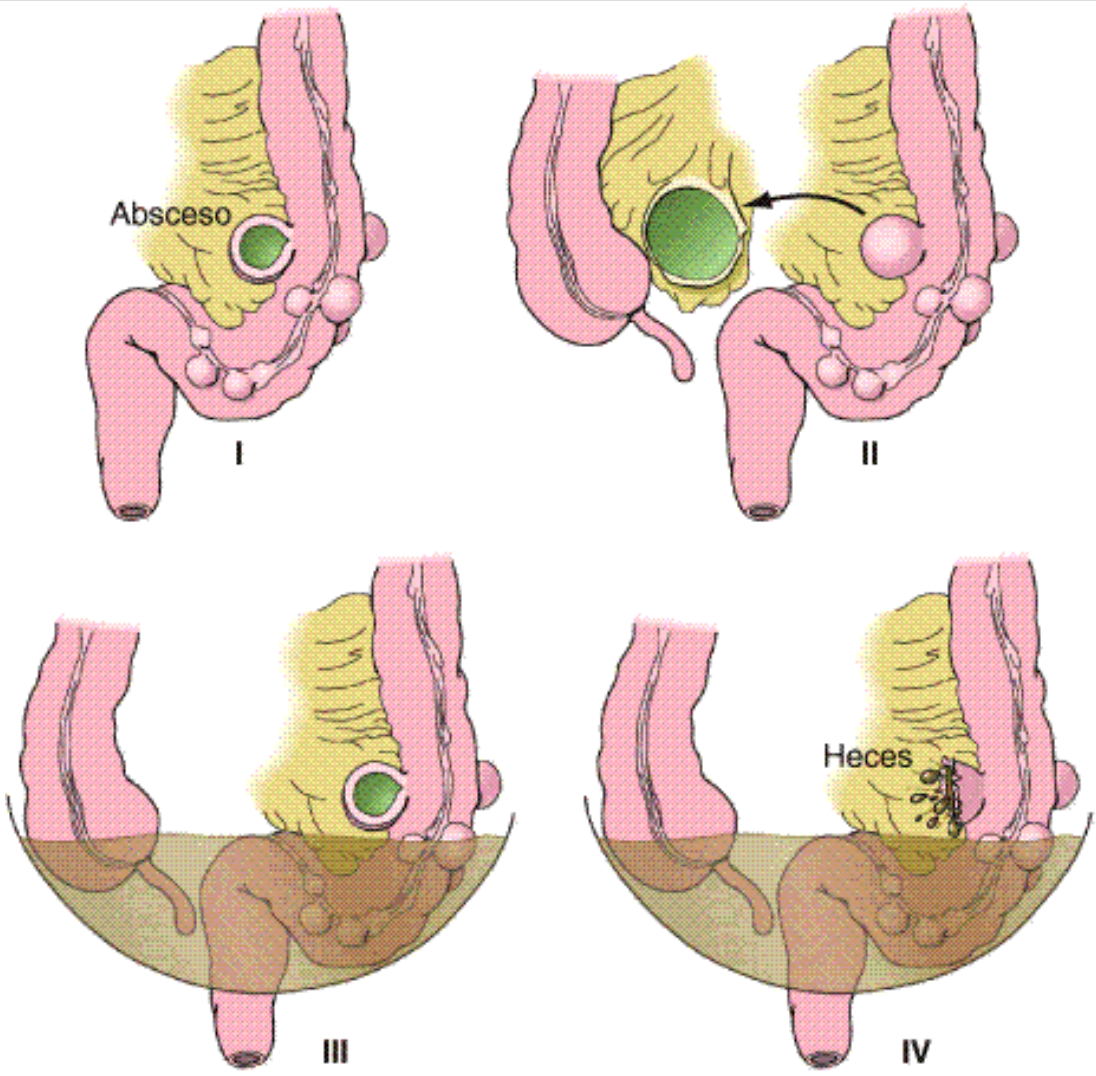
leucocitosis o fiebre, el cuadro probablemente no será una inflamación de un divertículo. La enema con Gastrografín puede ser útil en la evaluación de individuos con supuesta enfermedad diverticular. Si la persona tiene este último problema con una perforación contenida (absceso), la CT permitirá dilucidar si el absceso comunica o no con la luz del intestino. Este último cuadro puede ser tratado en forma inmediata con antimicrobianos, en tanto que el primero se asocia a un gran porcentaje de fracasos del tratamiento médico. No se recomienda usar repetidamente la tomografía computadorizada en la enfermedad de poca intensidad, porque la cifra de perforación con formación de abscesos en la enfermedad diverticular del lado izquierdo es de 16% solamente.

No se practicarán en casos agudos enema de bario ni colonoscopia, por el mayor riesgo de perforación del colon que surge con la insuflación o con la introducción del material de bario a presión. Un cáncer del colon puede simular la enfermedad diverticular; por tal razón, habrá que practicar antes de la ablación quirúrgica, una enema de bario o la colonoscopia.

Estadificación de la diverticulitis complicada

A diferencia de la forma no complicada, la *enfermedad diverticular complicada* se define como una enfermedad diverticular acompañada de estenosis, absceso o fístula que requieren una intervención quirúrgica para su curación. La enfermedad complicada se clasifica en estadios, según la clasificación de Hinchey (fig. 279-1). El sistema mencionado fue creado para anticipar los resultados después del tratamiento quirúrgico de la enfermedad diverticular complicada. Otros factores de riesgo preoperatorio que influyen en las cifras de mortalidad posoperatoria comprenden una clase más alta en la clasificación de la American Society of Anesthesia (ASA) y la insuficiencia orgánica preexistente.

FIGURA 279-1.



Clasificación de Hinchey de las diverticulitis. Estadio I: diverticulitis perforada con absceso paracólico "tabicado". Estadio II: diverticulitis perforada que se cerró de modo espontáneo y a distancia se formó un absceso. Estadio III: diverticulitis perforada no comunicante, con peritonitis fecal (está obturado el cuello del divertículo y por ello no podrá expulsarse libremente el material de contraste en las imágenes radiográficas). Estadio IV: perforación y comunicación libre con peritoneo, de la cual surge peritonitis fecal.

Tratamiento

Tratamiento médico

La enfermedad diverticular asintomática identificada mediante estudios de imagen o en el momento de la endoscopia se trata mejor con modificaciones de la alimentación. Se orientará a la persona para que consuma una dieta con abundante fibra vegetal; para ello, incluirá 15 a 30 g de fibra diariamente y tal medida se satisface mejor con productos suplementarios como Metamucil, Fibercon o Citrucel. También se indicará al enfermo que no consuma nueces ni palomitas (rosetas) de maíz.

La enfermedad diverticular sintomática en la cual por medio de radiografías y estudios hematológicos se confirma la presencia de inflamación e infección en el colon debe ser tratada al principio con antibióticos y reposo intestinales. Prácticamente 75% de personas hospitalizadas por diverticulitis aguda mejorarán con las medidas no quirúrgicas si siguen un régimen antimicrobiano

idóneo. El régimen de protección recomendado con antimicrobianos incluye trimetoprim-sulfametoxazol o ciprofloxacina y metronidazol, para combatir a los bacilos gramnegativos aerobios y a las bacterias anaerobias. Por desgracia, tal protección no abarca los enterococos y se recomienda agregar ampicilina al régimen en los enfermos que no mejoran con esa terapia. Puede ser eficaz el uso de un solo agente que incluya una penicilina de la tercera generación como la piperacilina. El ciclo usual de antibioticoterapia dura de siete a 10 días. Las recomendaciones actuales en cuanto al reposo intestinal sugieren el ayuno absoluto o el consumo de líquidos claros hasta que ceda el dolor. No se ha confirmado la utilidad de la nutrición parenteral.

Tratamiento operatorio

Habrá que plantear la necesidad de tratamiento operatorio a los pacientes que han tenido como mínimo dos ataques probados de diverticulitis o a los que no mejoran rápidamente con las medidas médicas. Las intervenciones quirúrgicas están indicadas en todos los sujetos con enfermedad diverticular complicada. A diferencia de personas de mayor edad, los de menor edad pueden presentar formas más agresivas de la enfermedad. Prácticamente 30% de los sujetos con enfermedad diverticular tienen menos de 40 años de edad y más de 70% de ellos necesitan la intervención quirúrgica. Los menores de 40 años por lo común deben ser sometidos a ablación quirúrgica después del primer episodio de diverticulitis corroborada.

Entre los objetivos del tratamiento operatorio de la enfermedad diverticular están controlar la sepsis, eliminar complicaciones como fístulas u obstrucción, extirpar el segmento enfermo del colon y restaurar la continuidad intestinal. Las metas en cuestión deben conseguirse, pero se procurarán llevar a niveles mínimos la cifra de morbilidad y la duración de la hospitalización y los costes y a niveles máximos la supervivencia y la calidad de la vida. Las opciones para el tratamiento operatorio de la enfermedad diverticular comprenden: 1) desviación proximal de la corriente fecal a través de una ileostomía o una colostomía y sutura de un parche de epiplón, con drenaje; 2) ablación con colostomía y fístula mucosa o cierre de la porción distal del intestino con elaboración de una bolsa de Hartmann; 3) ablación con anastomosis (coloproctostomía), o 4) ablación con anastomosis y derivación (coloproctostomía con ileostomía de asa o colostomía).

Las personas con enfermedad en los estadios I y II de Hinchey son tratadas por medio de drenaje percutáneo, al que seguirán la ablación y práctica de anastomosis unas seis semanas después. Se recomienda el drenaje percutáneo en casos de abscesos que tengan 5 cm o más de diámetro y con una pared definida que sea accesible al tratamiento. Los abscesos paracólicos que tienen menos de 5 cm por lo común mostrarán resolución sólo con el reposo intestinal y los antibióticos. Entre las contraindicaciones para hacer el drenaje percutáneo están el neumoperitoneo y la peritonitis fecal. Se practicará una intervención operatoria de urgencia en caso de que aparezca una peritonitis generalizada, y muchos enfermos tendrán que ser tratados por medio de un procedimiento de Hartmann. En casos escogidos, cabe pensar en medidas no operatorias. El tratamiento no quirúrgico de abscesos paracólicos aislados (estadio I de Hinchey) se acompaña de una cifra de recidiva de 20% a los dos años, únicamente. Más de 80% de las personas con abscesos distantes

(estadio II de Hinchey) necesitan ablación quirúrgica por recurrencia de los síntomas.

La enfermedad en estadio III de Hinchey se trata por medio de un procedimiento de Hartmann o con anastomosis primaria y derivación proximal. Si coexisten otras enfermedades graves que tornen peligrosa la intervención operatoria, se podrá realizar una técnica limitada que comprenda lavado peritoneal transoperatorio (irrigación), colocación de un parche de epiplón "sobrehilado" a la perforación y desviación proximal de la corriente fecal por medio de ileostomía o colostomía del colon transverso. Nunca se intentará en la enfermedad en estadio IV de Hinchey la práctica de anastomosis de tipo alguno. La estrategia limitada en estos pacientes se acompaña de menor mortalidad (cuadro 279-1). Otras modalidades importantes del tratamiento quirúrgico de la enfermedad diverticular comprenden métodos operatorios nuevos con mínima penetración. La persona a quien se practica ablación laparoscópica satisfactoria de la enfermedad diverticular permanece menos tiempo en el hospital y reanuda más tempranamente sus labores. Sin embargo, las cifras de conversión de laparoscopia a ablación abierta son mayores en individuos con enfermedad diverticular complicada.

Cuadro 279-1. Resultados del tratamiento quirúrgico de la enfermedad diverticular complicada

Estadio de Hinchey	Método operatorio	Cifra (%) de fugas por la anastomosis	Morbilidad global, %
I	Extirpación con anastomosis primaria, sin estoma de derivación	3.8	22
II	Extirpación con anastomosis primaria, +/− derivación	3.8	30
III	Procedimiento de Hartmann o colostomía de derivación y colocación de un injerto de epiplón	—	Mortalidad de 0 en comparación con 6
IV	Método de Hartmann o colostomía de derivación e injerto de pedículo epiploico	—	Mortalidad de 6 en comparación con 2

Síntomas recurrentes

En 10% de los enfermos reaparecen los síntomas abdominales después de ablación quirúrgica de la enfermedad diverticular. La enfermedad recurrente aparece cuando la extirpación quirúrgica fue insuficiente. La retención de un segmento de colon rectosigmoide enfermo genera una incidencia doble de recidivas. El colon irritable también puede causar recidivas sintomáticas. Las personas a quienes se practica ablación quirúrgica por supuesta diverticulitis y síntomas de cólicos abdominales

y defecaciones irregulares con expulsión de heces blandas compatibles con colon irritable tienen resultados funcionalmente más insatisfactorios.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.



McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Insuficiencia vascular mesentérica

Isquemia intestinal

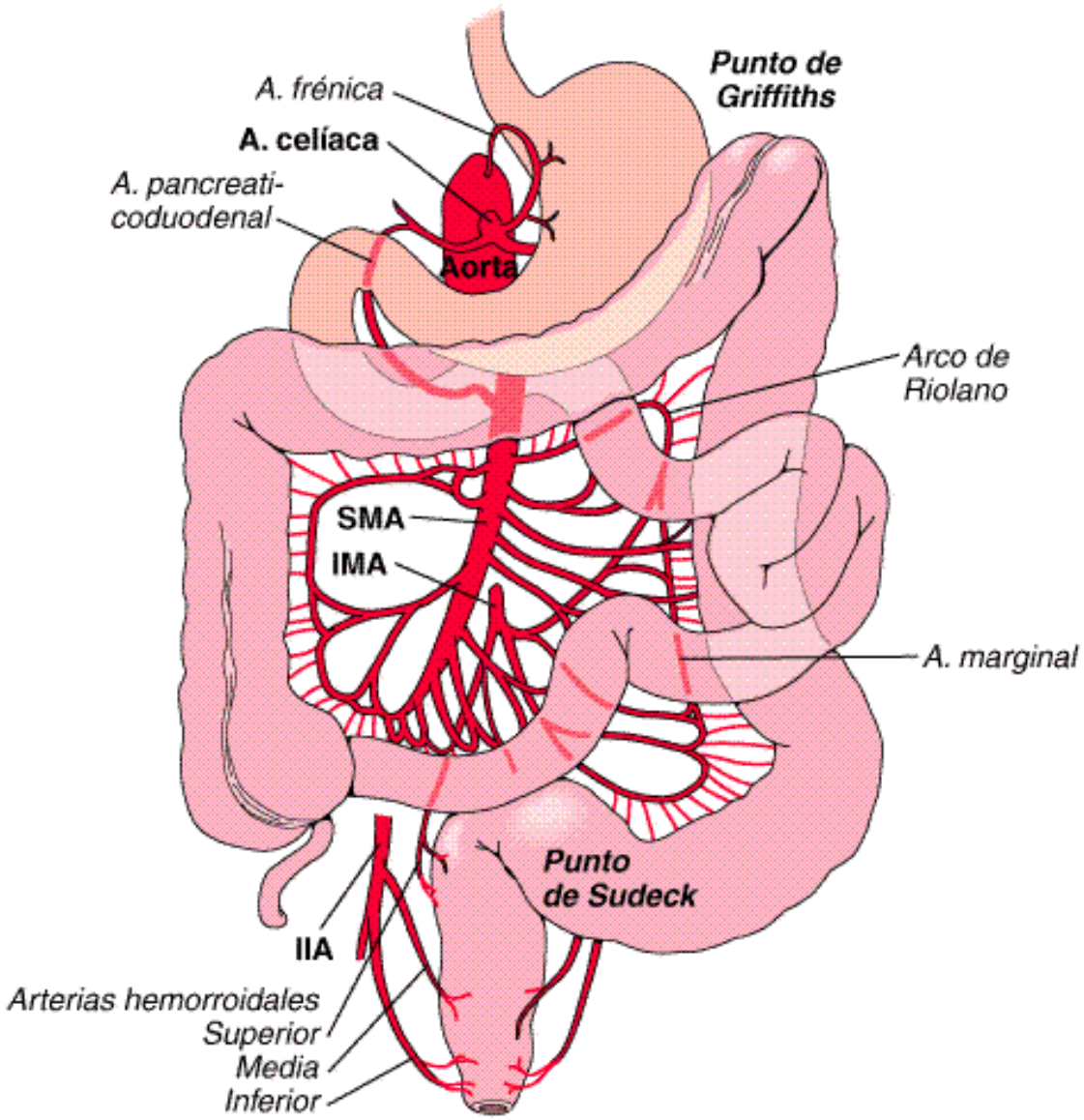
Incidencia y aspectos epidemiológicos

La isquemia intestinal puede ser consecuencia de una enfermedad oclusiva y vasospástica arterial o de una enfermedad venooclusiva. La forma más común de isquemia intestinal es la arterial aguda. Entre los factores de riesgo de esta última están la fibrilación auricular, el infarto reciente del miocardio, las valvulopatías cardíacas y el cateterismo reciente del corazón o los vasos. La mayor incidencia de isquemia intestinal en países del hemisferio occidental muestra correspondencia con la ateroesclerosis y con el número de ancianos en la población. Con la excepción de la obstrucción estrangulada de intestino delgado, la colitis isquémica es la forma más común de isquemia aguda y el trastorno gastrointestinal más prevalente entre las complicaciones de la cirugía cardiovascular. La incidencia de colitis isquémica después de la reparación planeada de la aorta varía de 5 a 9%, cifra que se triplica en personas que han sido sometidas a una reparación de urgencia. Otras formas menos comunes de isquemia intestinal comprenden la angina mesentérica crónica que aparece en la enfermedad ateroesclerótica y la trombosis venosa mesentérica. Esta última entidad se acompaña de la presencia de un estado de hipercoagulabilidad que comprende la deficiencia de las proteínas C y S, la deficiencia de antitrombina III, la policitemia verdadera y los carcinomas.

Aspectos anatómicos y fisiopatológicos

La isquemia intestinal aparece cuando el tejido intestinal no recibe suficiente riego, lo que produce la lesión isquémica del mismo. El riego sanguíneo de los intestinos se muestra en la figura 279-2. Para evitar la lesión por isquemia, existen abundantes vasos colaterales entre los principales troncos mesentéricos y ramas de las arcadas mesentéricas (cuadro 279-2). Los vasos colaterales del intestino delgado son abundantes y confluyen con los del duodeno y los del lecho del páncreas. Los que están en las paredes del colon confluyen al nivel del ángulo esplénico y las porciones descendente y sigmoide del colon. Las zonas en cuestión, inherentemente expuestas al peligro de disminución de flujo sanguíneo, se conocen como *puntos de Sudek* y de *Griffiths*, respectivamente, y son las localizaciones más comunes de la isquemia cólica (fig. 279-2, zona sombreada). La circulación esplácnica recibe incluso 30% del gasto cardíaco. Las respuestas protectoras para evitar la isquemia intestinal comprenden abundantes colaterales, autorregulación del flujo de sangre y capacidad para incrementar la extracción de oxígeno.

FIGURA 279-2.



El riego sanguíneo de los intestinos procede del tronco celíaco, las arterias mesentéricas superior (SMA) e inferior (IMA) y ramas de la arteria ilíaca interna (IIA). Los puntos de Sudeck y de Griffiths señalados por zonas sombreadas son áreas "limítrofes" dentro de la red de vasos del colon y localizaciones frecuentes de isquemia.

Cuadro 279-2. Corriente colateral de las arterias intestinales

Circulación implicada	Arteria mesentérica	Arteria vecina	Arteria colateral
Generalizada	Tronco celíaco	Aorta descendente	Frénica
Generalizada	IMA	Arteria hipogástrica	Hemorroidal media
Mesentérica	Tronco celíaco	SMA	Pancreaticoduodenal superior/ inferior
Mesentérica	SMA	IMA	Arco de Riolano
Mesentérica	SMA	Tronco celíaco/IMA	Intramesentérica

Mesentérica	SMA	IMA	Marginal

Nota: IMA, arteria mesentérica inferior (*inferior mesenteric artery*); SMA, arteria mesentérica superior (*superior mesenteric artery*).

La isquemia intestinal puede ser consecuencia de enfermedad oclusiva arterial, de enfermedad no oclusiva arterial o vasospástica y de trombosis venosa. La isquemia oclusiva es resultado de disminución o interrupción del flujo sanguíneo por un émbolo o por trombosis progresiva en una gran arteria que lleva sangre al intestino. Los émbolos nacen del corazón en más de 75% de los casos y se alojan sobre todo inmediatamente distales al punto en que nace la arteria cólica media de la arteria mesentérica superior. Se necesita la trombosis progresiva de dos de los grandes vasos (como mínimo) que llevan sangre a los intestinos para que surja la angina intestinal crónica. La isquemia no oclusiva es una constricción exagerada de los vasos mesentéricos (vasospasmo arteriolar) en reacción a sobrecargas fisiológicas graves como deshidratación o choque. Sin tratamiento, las úlceras tempranas agudas de la mucosa evolucionarán hasta una lesión que abarque todas las capas del intestino.

Cuadro inicial, evaluación y tratamiento

El diagnóstico de isquemia intestinal constituye uno de los más difíciles en la práctica clínica. La cifra de mortalidad por tal entidad rebasa el 50%. El indicador más importante de la supervivencia es el carácter oportuno del diagnóstico y el tratamiento. En el cuadro 279-3 se incluye una revisión general del diagnóstico y el tratamiento de cada forma de isquemia intestinal.

Cuadro 279-3. Resumen del tratamiento de la isquemia intestinal aguda

Cuadro primario	Método esencial para el diagnóstico precoz	Tratamiento de la causa primaria	Tratamiento de la lesión específica	Tratamiento de consecuencias generalizadas
Embolia arterial	Laparotomía temprana	Anticoagulantes	Laparotomía	Asegurar hidratación
		Cardioversión	Embolectomía	Aplicar antibióticos
		Trombectomía proximal	Derivación vascular	Revertir la acidosis
		Aneurismectomía	Evaluar la viabilidad del intestino y extirpar zonas desvitalizadas	Optimizar el aporte de oxígeno
				Apoyar el gasto cardíaco
				Tratar otros sitios embólicos

				No usar vasoconstrictores
Trombosis arterial	Ecografía dúplex	Anticoagulantes	Endoprótesis vascular	Administrar antibióticos
	Angiografía	Hidratación	Endarterectomía/ trombectomía o derivación vascular	Revertir la acidosis
			Evaluar la viabilidad del intestino y extirpar zonas desvitalizadas	Optimizar el aporte de oxígeno
				Apoyar el gasto cardíaco
				No usar vasoconstrictores
Trombosis venosa	CT espiral	Anticoagulantes	Anticoagulantes +/− laparotomía/ trombectomía/ derivación portosistémica	Aplicar antibióticos
		Hidratación masiva	Valorar la viabilidad del intestino y extirpar las zonas desvitalizadas	Revertir la acidosis
				Optimizar el aporte de oxígeno
				Apoyar el gasto cardíaco
				No usar vasoconstrictores
Isquemia mesentérica no oclusiva	Vasospasmo: angiografía	Asegurar la hidratación	Vasospasmo: vasodilatadores por vía intraarterial	Asegurar la hidratación
	Deficiencia de riego: CT espiral, o colonoscopia	Apoyar el gasto cardíaco	Deficiencia de riego: laparotomía tardía	Administrar antibióticos
		Evitar el uso de vasoconstrictores	Evaluar la viabilidad del intestino y extirpar zonas desvitalizadas	Revertir la acidosis
		Anular el eje de renina/angiotensina		Optimizar el aporte de oxígeno
				Apoyar el gasto cardíaco

				No usar vasoconstrictores

Nota: CT, tomografía computadorizada.

Con autorización de: GB Bulkley, en JL Cameron (ed): *Current Surgical Therapy*, 2a ed. Toronto, BC Decker, 1986.

La isquemia mesentérica aguda que proviene de un émbolo o una trombosis arterial tiene como manifestación inicial un dolor abdominal agudo e intenso que no cede y que no guarda proporción con los demás signos físicos. Los síntomas acompañantes pueden comprender náuseas y vómitos, diarrea transitoria y sangre en los excrementos. Con excepción de la mínima distensión abdominal y de la hipoactividad de los ruidos intestinales, no son muy notorios los signos detectados en la exploración temprana del vientre. Signos ulteriores demostrarán la aparición de peritonitis y colapso cardiovascular. En la evaluación de la isquemia intestinal aguda habrá que practicar los métodos habituales de laboratorio que incluyan hematimetría completa, química sanguínea, perfil de coagulación, medición de gases en sangre arterial, niveles de amilasa, lipasa, ácido láctico, tipo sanguíneo y pruebas cruzadas y enzimas de origen cardíaco. Sea cual sea la necesidad de una operación urgente, se recomienda el internamiento inmediato a un lecho con monitores o a la unidad de cuidados intensivos, para fluidoterapia y evaluación más minuciosa. Si se piensa en la posibilidad de que exista isquemia intestinal, deberá consultarse al servicio quirúrgico.

Otras modalidades diagnósticas que son útiles pero que no deben retrasar la práctica de la operación incluyen electrocardiograma (ECG), radiografías de abdomen, tomografía computadorizada (CT) y angiografía mesentérica. En el ECG se puede identificar alguna arritmia que denote el posible punto de origen de los émbolos. En la radiografía simple de abdomen se advertirán signos como aire extraperitoneal libre, que denota la perforación de una víscera hueca y la necesidad de una exploración quirúrgica de urgencia. Entre los signos más tempranos de isquemia intestinal que se identifican en las radiografías de abdomen está el edema parietal intestinal, conocido como "signo de la huella digital". Al evolucionar la isquemia, se identifica aire dentro de la pared intestinal (*neumatosis intestinal*) y dentro del sistema venoso portal. Otros signos posibles son las calcificaciones de la aorta y sus tributarias que reflejan la presencia de enfermedad ateroesclerótica. Con la administración de un medio de contraste ingerido y por vía intravenosa, la CT dinámica con reconstrucción tridimensional es un método muy sensible para detectar la isquemia intestinal. Otras causas frecuentes de dolor abdominal que pueden ser identificadas con la CT y que modifican el tratamiento son pancreatitis, diverticulitis, apendicitis y obstrucción del intestino delgado. En la enfermedad embólica aguda, es preferible practicar durante la operación la angiografía mesentérica.

El "patrón oro" para el diagnóstico y tratamiento de enfermedad oclusiva aguda arterial es la laparotomía. No se diferirá la exploración quirúrgica si es grande la sospecha de isquemia mesentérica oclusiva aguda o se identifican signos de deterioro clínico o peritonitis franca. Con la exploración operatoria se busca extirpar las asas desvitalizadas del intestino y restaurar la corriente

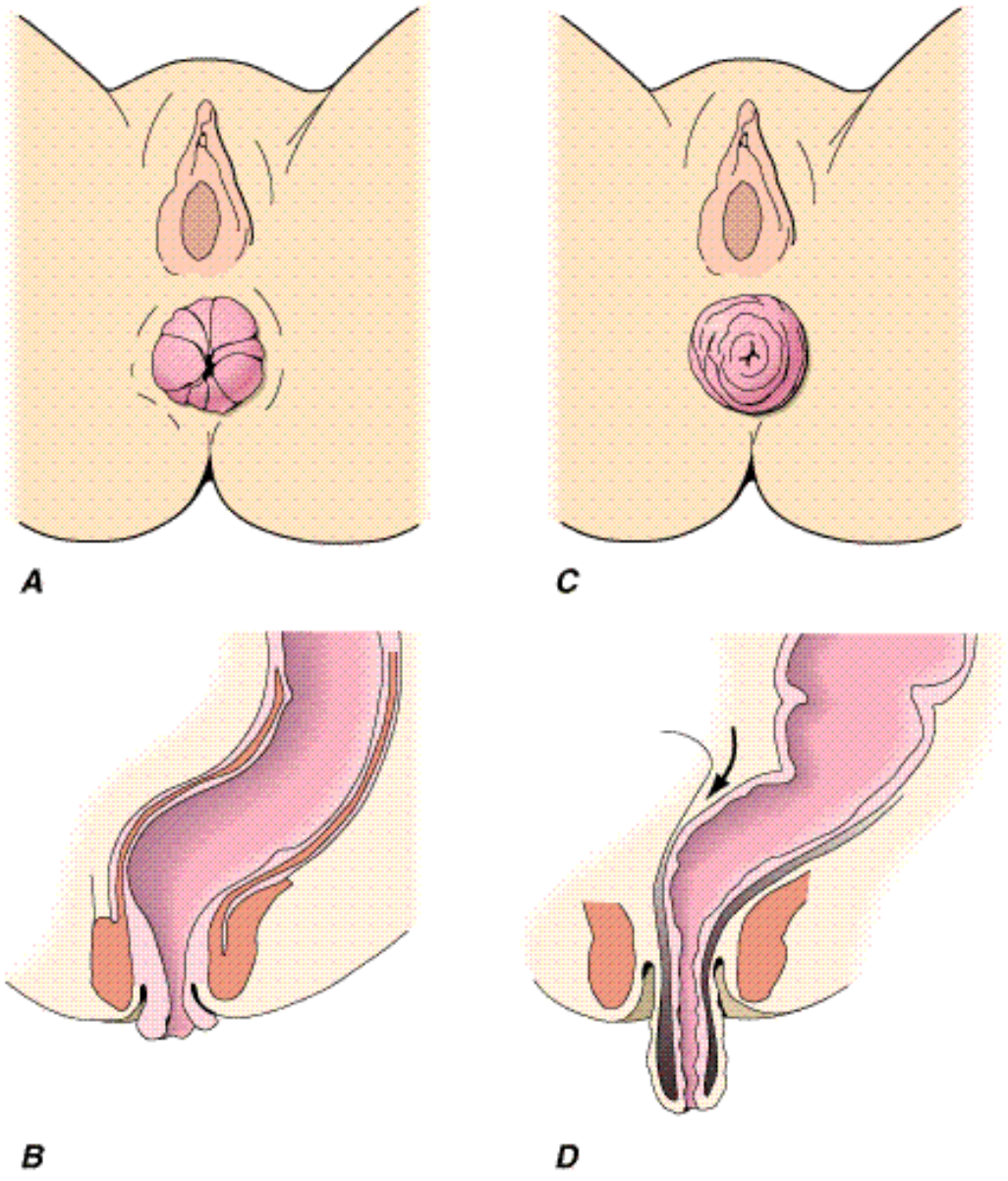
sanguínea. La arteriografía hecha durante la operación o en el preoperatorio y la heparinización generalizada pueden ser métodos útiles para que el cirujano vascular restablezca el riego sanguíneo al intestino en peligro de desvitalizarse. Hay que valorar la longitud total del yeyunoíleon y del colon, desde el ligamento de Treitz hacia abajo. Las características de la isquemia intestinal pueden señalar el nivel de la oclusión arterial. Si la oclusión se localiza en la arteria mesentérica superior, en que el émbolo por lo común está alojado proximal al nacimiento de la arteria cólica media, por lo regular la porción proximal del yeyuno estará indemne, en tanto que mostrará isquemia el resto del intestino delgado hasta el colon transverso. El tratamiento quirúrgico de la isquemia mesentérica aguda de yeyunoíleon incluye los intentos de embolectomía a través de la angiografía o la arteriotomía transoperatorias. La trombosis aguda se puede tratar por medio de angioplastia con colocación de una endoprótesis vascular o sin ella, aunque tal método se usa más bien en la enfermedad crónica. Si es infructuosa tal técnica, se realizará una derivación que vaya de la aorta a la arteria mesentérica superior.

El cuadro inicial de la isquemia mesentérica no oclusiva ni vasospástica incluye dolor abdominal generalizado, anorexia, sangre en los excrementos y distensión abdominal. A menudo, estos pacientes están obnubilados y quizá los signos físicos no sean útiles para el diagnóstico. A fin de corroborar el diagnóstico de isquemia intestinal avanzada, se buscan signos como leucocitosis, acidosis metabólica, mayores niveles de amilasa o creatinina fosfocinasa, acidosis láctica o estas últimas manifestaciones juntas; sin embargo, todos los signos en cuestión quizá no reflejen la presencia de isquemia reversible o de necrosis franca. Los nuevos marcadores de isquemia intestinal que se están investigando son el dímero-D, la glutatión S-transferasa, el factor activador de plaquetas (*platelet-activating factor*, PAF) y la cuantificación del pH de la mucosa. Sea cual sea la necesidad de una cirugía de urgencia, se recomienda el internamiento inmediato para atención en un lecho con monitores o en una unidad de cuidado intensivo, para fluidoterapia y mayor evaluación. Entre las manifestaciones tempranas de isquemia intestinal está el secuestro de líquidos en la pared intestinal; ello puede causar una pérdida de líquido intersticial y probablemente requiera una fluidoterapia intensiva. Para llevar a un nivel óptimo el aporte de oxígeno, se pueden emprender transfusiones de sangre. También se utilizarán antibióticos de amplio espectro para otorgar una protección suficiente contra los patógenos entéricos, que incluyen gramnegativos y anaerobios. La medición frecuente de los signos vitales, la diuresis, los gases en sangre y los niveles de lactato son de máxima importancia y también la exploración frecuente del vientre. Es importante no utilizar agentes vasoconstrictores y dejar que la sola fluidoterapia conserve la función hemodinámica.

Si se teme una colitis isquémica, habrá que realizar una colonoscopia para evaluar la integridad de la mucosa del colon (fig. 279-3). La visualización de la región rectosigmoide señalará disminución de la integridad de la mucosa, que se acompaña más a menudo de isquemia mesentérica no oclusiva o a veces de enfermedad oclusiva como resultado de la pérdida inmediata del flujo de la arteria mesentérica inferior después de operaciones en la aorta. La clasificación de la isquemia de la

mucosa del colon incluye *leve*, con mínimo eritema de la mucosa, o *moderada*, con úlceras pálidas de la mucosa y manifestaciones de extensión a la capa muscular de la pared intestinal. El cuadro inicial de la colitis isquémica *grave* incluye úlceras grandes que dan a la mucosa un color oscuro o verduzco compatible con la necrosis de todas las capas de la pared intestinal. El grado de reversibilidad se puede anticipar a partir de estos signos mucosos: el eritema leve se asocia a reversibilidad casi completa (100%); el moderado, es reversible en 50% en promedio y la necrosis franca denota simplemente la muerte del intestino. La colonoscopia puede realizarse como método de vigilancia para descartar la progresión de la colitis isquémica.

FIGURA 279-3.



Magnitud del prolapso rectal. Prolapso de la mucosa únicamente (*A, B,* vista sagital). Prolapso de todas las capas del recto, asociado a redundancia del colon recto sigmoide y fondo de saco de Douglas profundo (*C, D,* vista sagital).

La laparotomía en la isquemia mesentérica no oclusiva estará justificada si surgen signos de peritonitis o empeoran las manifestaciones endoscópicas, o si el estado del enfermo no mejora con fluidoterapia intensiva. La colitis isquémica se trata en forma óptima con ablación de la porción

desvitalizada de intestino y la elaboración de un estoma proximal. Es importante no realizar anastomosis primarias en pacientes con isquemia intestinal aguda.

El cuadro inicial de la trombosis venosa mesentérica puede comenzar en forma gradual o repentina. Entre sus síntomas están dolor abdominal impreciso, náuseas y vómitos. Los datos de la exploración comprenden distensión del vientre con dolor leve o moderado a la palpación y signos de deshidratación. El patrón oro para el diagnóstico de la trombosis mesentérica es la CT abdominal espiral con medio de contraste por vía oral e intravenosa. Los signos observados con este método comprenden engrosamiento de la pared intestinal y ascitis. Por medio del contraste intravenoso se observarán retraso de la fase arterial y un coágulo en la vena mesentérica superior. Con el tratamiento se intenta llevar a un nivel óptimo la hemodinámica y corregir las anormalidades de los electrólitos, utilizando volúmenes masivos de soluciones. Hay que emprender la administración de antibióticos por vía intravenosa y también de anticoagulantes. Si se practica una laparotomía y se sospecha la trombosis de una vena mesentérica, se iniciará de inmediato la anticoagulación con heparina y se extirparán las asas de intestino claramente desvitalizadas.

La isquemia intestinal crónica se manifiesta por angina intestinal o dolor abdominal que depende de la necesidad de un mayor flujo sanguíneo a las asas del intestino. Las personas señalan cólicos y dolor abdominales después de ingerir comida. Pueden observarse pérdida ponderal y diarrea crónica. El dolor abdominal sin pérdida ponderal no corresponde a una angina mesentérica crónica. En la exploración física se detectará a menudo la presencia de un soplo abdominal y también otras manifestaciones de ateroesclerosis. Ha tenido gran aceptación la evaluación con ecografía dúplex de los vasos mesentéricos. En ausencia de obesidad y de intensificación de los niveles aéreos en el intestino, el radiólogo podrá identificar las perturbaciones de la corriente intravascular o la falta de respuesta vasodilatadora a los alimentos. Dicho recurso suele utilizarse como método de cribado en los pacientes con síntomas que sugieren isquemia mesentérica crónica. El método más indicado para confirmar que se encuentra presente oclusión en una arteria mesentérica es la angiografía mesentérica. La evaluación con dicho procedimiento permite identificar y emprender la posible intervención para tratar el trombo dentro del interior del vaso y también valorar la permeabilidad de los vasos mesentéricos restantes. La angiografía mesentérica quizá no sea tan útil en caso de insuficiencia renal o alergia al medio de contraste. La angiografía por resonancia magnética será otro método por utilizar si está contraindicada la administración del medio de contraste.

El tratamiento de la isquemia intestinal crónica comprende la corrección médica de la enfermedad ateroesclerótica por medio de fármacos hipolipemiantes, ejercicio y abstención de tabaco (cigarrillos). Habrá que hacer una evaluación cardíaca completa antes de la intervención. Los nuevos métodos endovasculares ahorran a la persona la intervención quirúrgica en poblaciones de enfermos escogidos. La angioplastia con colocación de endoprótesis vascular en el tratamiento de la isquemia mesentérica crónica se acompaña con una cifra de 80% de buenos resultados a largo plazo. En individuos que necesitan exploración quirúrgica, la estrategia utilizada dependerá de los datos que aporte el angiograma mesentérico. El médico deberá valorar el yeyunoíleon y el colon en

toda su longitud, desde el ligamento de Treitz. Por medio de una derivación mesentérica se logra restaurar la corriente sanguínea en el momento de practicar la laparotomía.

Durante la operación, puede ser muy difícil valorar con precisión la viabilidad intestinal en personas en quienes se sospecha la isquemia de intestino. Después de la revascularización, habrá que observar la pared intestinal para advertir si reaparecen el color rosa y el peristaltismo. También se palparán las principales arterias y se aplicará un flujómetro Doppler en el borde antimesentérico de la pared intestinal, aunque ninguno de los dos métodos establece de manera definitiva la viabilidad hística (tisular). En casos equívocos, se aplica 1 g de fluoresceína sódica por vía intravenosa y se observa el perfil de reperfusión intestinal con luz ultravioleta emitida por una lámpara de Wood estándar (3 600 A). Una zona de falta de fluorescencia mayor de 5 mm de diámetro indica pérdida de la viabilidad. En caso de que persistan las dudas, habrá que explorar de nuevo 24 a 48 h después de la primera intervención; en ese lapso se podrán delimitar las asas no viables. Siempre es motivo de preocupación la anastomosis intestinal primaria en sujetos con isquemia intestinal y es mejor diferir la reanastomosis para la fecha en que se haga la laparotomía de revisión.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Ano y recto

Prolapso rectal (procidencia)

Incidencia y aspectos epidemiológicos

La incidencia de prolapso rectal alcanza su cifra máxima en mujeres mayores de 60 años. El cuadro en cuestión es seis veces más frecuente en ellas que en los varones. Las mujeres con dicho trastorno muestran una mayor incidencia de alteraciones del suelo pélvico, *verbigracia*, incontinencia urinaria, rectocele, cistocele y enterocele. En promedio, 33% de los varones con prolapso rectal tienen algún trastorno del sistema nervioso o psiquiátrico. Se sabe que aproximadamente 20% de los niños con prolapso tienen fibrosis quística. En todo menor con un cuadro inicial de prolapso se practicará la prueba de medición de cloruro en el sudor. Otras entidades asociadas con menor frecuencia comprenden el síndrome de Ehlers-Danlos, el síndrome de úlcera rectal solitaria, el hipotiroidismo congénito y la enfermedad de Hirschsprung.

Aspectos anatómicos y fisiopatológicos

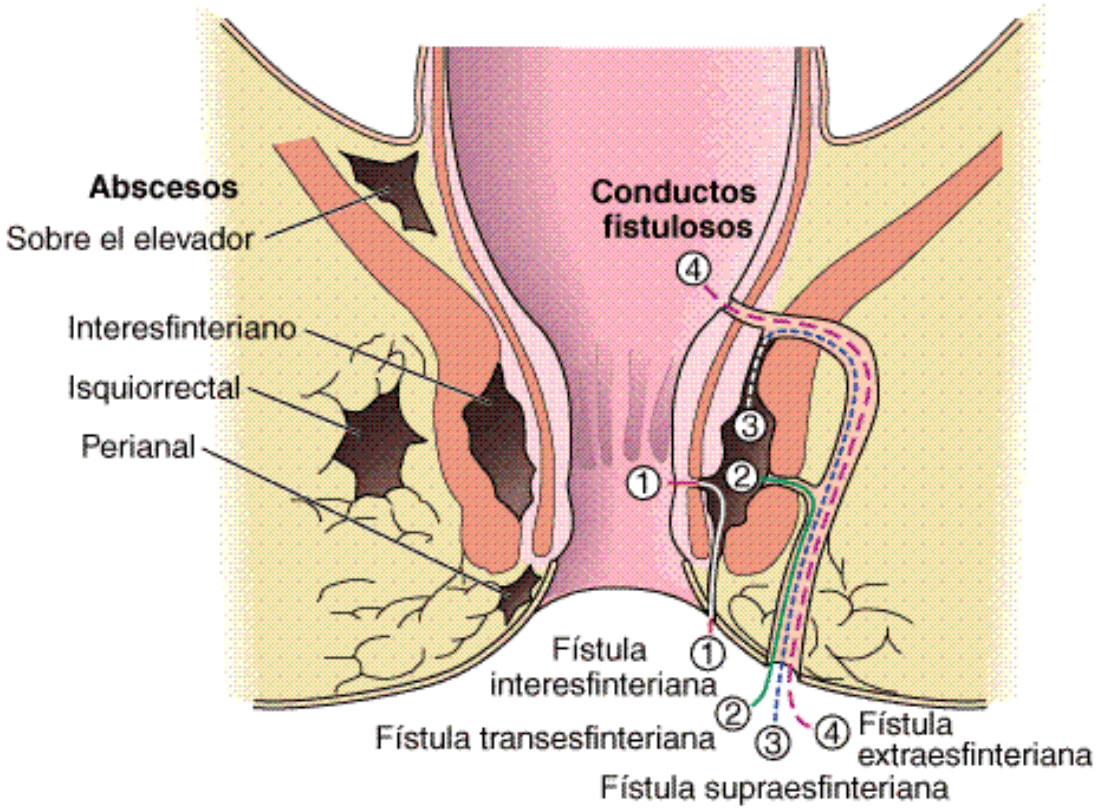
El prolapso rectal (procidencia) es la protrusión circunferencial de todas las capas de la pared rectal a través del orificio anal. Suele acompañarse de redundancia del colon sigmoide, laxitud pélvica y un saco de Douglas profundo. Se pensaba que el prolapso era resultado de una invaginación rectal interna incipiente, que era la primera fase de la evolución inevitable del prolapso externo de todas las capas de intestino. Sin embargo, solamente uno de 38 pacientes con prolapso interno vigilados por más de cinco años terminó por mostrar prolapso de todas las capas del recto. Otros autores han sugerido que el prolapso con esas características es consecuencia del daño de los nervios pudendos, por distensión repetida al pujar el sujeto en la defecación. La lesión de los nervios pudendos debilitaría los músculos del suelo de la pelvis, incluidos los esfínteres anales.

Cuadro inicial y evaluación

Los enfermos se preocupan de que los síntomas que muestran pudieran ser debidos a un cáncer. La mayor parte de las quejas consisten en sensación de una masa anal, expulsión de sangre por el recto y cambios en los hábitos de defecación. El recto se prolapsa por lo común después de la defecación, suele acompañarse de hemorragia leve y de la incapacidad de conservar una higiene perianal satisfactoria. Otras molestias que acompañan al prolapso rectal son el estreñimiento y grados diversos de incontinencia fecal.

El médico, al valorar en el consultorio el prolapso del sujeto, tendrá como práctica adecuada aplicar una enema en el retrete y solicitarle que le indique el momento en que sobresale el recto a través del ano. Una diferenciación importante debe hacerse entre el prolapso de todas las capas del recto y el de la mucosa aislada, que surge en caso de hemorroides (fig. 279-4). El prolapso de la mucosa se identifica por los surcos radiales y no por los pliegues circunferenciales alrededor del ano y se debe a una mayor laxitud del tejido conjuntivo entre la submucosa y los músculos suprayacentes del conducto anal. Los estudios para evaluar el prolapso también deben incluir cistoproctografía y colonoscopia; con ellos también se pueden identificar trastornos acompañantes del suelo pélvico y descartar un cáncer o un pólipo como el punto débil para que se produzca el prolapso. Si el prolapso se acompaña de estreñimiento, habrá que practicar un estudio especializado con cápsulas radioopacas Sitzmark. En individuos con incontinencia fecal, habrá que realizar una evaluación ultrasonográfica y manométrica endoanal que incluya el estudio de los nervios pudendos y los músculos del esfínter anal que ellos inervan antes de intervención quirúrgica para tratar el prolapso (véase "Incontinencia fecal" más adelante en este capítulo).

FIGURA 279-4.



Localizaciones frecuentes de los abscesos anorrectales (*izquierda*) y de las fístulas anales (*derecha*).

Tratamiento

Las estrategias médicas para tratar el prolapso rectal se limitan e incluyen agentes voluminógenos o suplementos de fibra para facilitar el proceso de evacuación. El elemento básico del tratamiento es la corrección quirúrgica del prolapso. Por lo común se utilizan dos vías de acceso, que son la transabdominal y la transperineal. La práctica de la primera vía se ha acompañado de menores

cifras de recidiva, pero la segunda es más útil en algunos individuos que tienen otras enfermedades graves coexistentes.

La vía de acceso transperineal incluye la proctectomía transanal (método de Altmeier), la proctectomía de la mucosa (técnica de Delorme) o la colocación de un alambre Tirsch que rodee el ano. Con la vía de acceso transperineal se intenta extirpar el recto y el colon sigmoide redundante. Las técnicas transabdominales comunes comprenden la sutura presacra o la rectopexia con malla (Ripstein) con ablación del sigmoide redundante (Frykman-Goldberg) o sin ella. Con la técnica transabdominal se pretende restaurar la anatomía normal, al eliminar el intestino redundante, y fijar de nuevo el tejido de apoyo del recto a la aponeurosis presacra. La alternativa final sería la proctectomía abdominal con colostomía sigmoidea terminal. En términos generales, se reserva la ablación del colon para individuos con estreñimiento y obstrucción rectoanal. Si hay inercia total del colon, definida por el antecedente de estreñimiento y positividad en el estudio transrectal (retención de más de 20% de los marcadores cinco días después de su deglución), posiblemente se necesite en el momento de practicar la rectopexia hacer una colectomía subtotal junto con anastomosis ileosigmoide o rectal.

Incontinencia fecal

Incidencia y aspectos epidemiológicos

La prevalencia de incontinencia fecal en Estados Unidos es de 0.5 a 11%. La mayoría de los enfermos pertenece al sexo femenino. En mujeres multíparas se observa una mayor incidencia de incontinencia. La mitad de los enfermos con dicho problema también tienen incontinencia urinaria. En la mayor parte de los casos este trastorno es consecuencia de una lesión obstétrica del suelo pélvico, producida durante el período de portar el feto o durante el parto. Otras causas incluyen anormalidades congénitas como el ano imperforado, traumatismos o prolapso rectal.

Aspectos anatómicos y fisiopatológicos

El esfínter anal está compuesto de un anillo esfinteriano interno y otro externo. El anillo interno está formado por músculo de fibra lisa y es una continuación de las fibras circulares de la pared del recto. Recibe fibras del plexo mientérico intestinal y por ello está bajo control involuntario. El esfínter externo del ano es en realidad una continuación del músculo elevador del ano y está bajo control voluntario. Recibe inervación del nervio pudendo. La lesión obstétrica puede desgarrar las fibras musculares en sentido anterior en el momento de la expulsión del feto; ello origina un defecto anterior manifiesto que se advierte en la ecografía endoanal. La lesión también puede ser consecuencia del estiramiento de los nervios pudendos. La mayoría de las pacientes que tienen incontinencia fecal debida a una lesión obstétrica la presentan años después de haber nacido su último hijo.

Cuadro inicial y evaluación

Los afectados pueden mostrar grados diversos de incontinencia fecal. La menor o de poca

intensidad incluye incontinencia para la expulsión de gases y a veces derrame de excrementos líquidos. La de tipo mayor incluye la incapacidad frecuente de controlar la expulsión de heces sólidas. Como resultado de la incontinencia, las personas tienen deficiente higiene perianal. Más allá de los problemas inmediatos que surgen con la incontinencia fecal, los enfermos suelen estar retraídos de su entorno y deprimidos. Por esta razón, componentes importantes de la evaluación de estos individuos con incontinencia mencionada son los índices de calidad de vida.

La evaluación inicial de la incontinencia fecal debe comprender la anamnesis y exploración física minuciosas y estudios manométricos, valoración de la latencia motora terminal de nervio pudendo (*pudendal nerve terminal motor latency*, PNTML) y ecografía endoanal. Por medio de la manometría se valoran las presiones en reposo y contracción dentro del conducto anal. Los estudios de los nervios pudendos valoran la función de las fibras que se distribuyen en el conducto mencionado. Las lesiones por estiramiento de los nervios en cuestión harán que la respuesta del músculo esfinteriano a un estímulo sea tardía y ello denotará una latencia prolongada. Por último, por la ecografía se valorará la magnitud de la lesión de los músculos del esfínter. Sólo por medio de PNTML se pueden predecir los resultados de una intervención operatoria.

Es raro que exista sólo un trastorno del suelo pélvico. La mayoría de los individuos con incontinencia fecal también tendrán incontinencia urinaria de algún grado. En forma semejante, la incontinencia fecal es parte de un espectro de prolapso de órganos pélvicos. Por la razón comentada, el cuadro inicial incluye a veces síntomas de obstrucción de la defecación junto a la incontinencia fecal. Es importante hacer una evaluación cuidadosa que incluya la cinedefecografía en busca de otros defectos. La reparación operatoria de la incontinencia sin corrección de otros defectos acompañantes puede disminuir los buenos resultados de la reparación.

Tratamiento

El patrón oro para tratar la incontinencia fecal con un defecto aislado esfinteriano es la esfinteroplastia por superposición. El cirujano diseca y libera del tejido adiposo y el conjuntivo vecinos, en el plano anterior, los músculos del esfínter externo del ano y también el tejido cicatrizal y las fibras del esfínter interno identificables y hace una reparación por superposición para reconstruir el anillo muscular y recuperar su función. Otra estrategia nueva consiste en la aplicación de radiofrecuencia al conducto anal para permitir el desarrollo de fibras de colágeno que aporten potencia tensil a los músculos del esfínter. La estimulación del nervio sacro y el esfínter artificial son adaptaciones de técnicas creadas para combatir la incontinencia urinaria. La estimulación del nervio mencionado es idónea para las personas con esfínter anal intacto pero débil. El esfínter artificial permite a la persona cerrar manualmente el conducto anal, salvo que necesite defecar.

Los resultados a largo plazo de la esfinteroplastia por superposición reflejan una cifra de ineficacia de 50% a los cinco años. Se han observado malos resultados en personas con PNTML duraderos. No se han publicado los resultados a largo plazo de la estimulación sacra ni del esfínter artificial. Sin embargo, este último dispositivo se ha acompañado de una cifra de infección de 30 por ciento.

Enfermedad hemorroidal

Incidencia y aspectos epidemiológicos

Las hemorroides sintomáticas afectan en el mundo occidental cada año a más de un millón de personas. La prevalencia de dicho trastorno no muestra preferencia por edades ni sexos. Sin embargo, se sabe que el envejecimiento tiene un efecto nocivo para el conducto anal. La prevalencia de la enfermedad hemorroidal es menor en los países subdesarrollados. La típica alimentación occidental con poca fibra vegetal y abundantes grasas se acompaña de estreñimiento, de la maniobra de Valsalva (pujar) y de la aparición de hemorroides sintomáticas.

Aspectos anatómicos y fisiopatológicos

Las "almohadillas" hemorroidales son parte normal del conducto anal. Los vasos que están dentro del tejido mencionado facilitan la continencia, al impedir que el músculo esfinteriano se lesione. Tres complejos hemorroidales principales atraviesan el conducto anal: el lateral izquierdo, el lateral derecho y el posterior derecho. La ingurgitación con sangre y el acto de pujar originan el prolapso de este tejido, que sobresale en el conducto anal. Con el paso del tiempo, se debilita el sistema de apoyo anatómico del complejo hemorroidal y el tejido sobresale incluso por fuera del conducto anal, donde es susceptible de sufrir lesión. Las hemorroides por lo común se clasifican en internas o externas. A pesar de que existen pequeñas almohadillas externas, la clasificación habitual de la enfermedad hemorroidal se basa en la evolución de las hemorroides desde su localización normal en posición interna hasta una posición externa de prolapso completo (cuadro 279-4).

Cuadro 279-4. Estadificación y tratamiento de las hemorroides

Estadio	Descripción de la clasificación	Tratamiento
I	Hipertrofia con hemorragia	Suplementos de fibra vegetal
		Supositorios de cortisona
		Escleroterapia
II	Protrusión y reducción espontánea	Suplementos de fibra vegetal
		Supositorio de cortisona
III	Protrusión que obliga a reducción manual	Suplementos de fibra vegetal
		Supositorio de cortisona
		Colocación de bandas elásticas
		Hemorroidectomía quirúrgica (con grapas o tradicional)
IV	Protrusión irreducible	Suplementos de fibra
		Supositorio de cortisona
		Hemorroidectomía quirúrgica

Cuadro inicial y evaluación

El enfermo acude al médico a menudo por dos razones: hemorragia y protrusión. El dolor es menos frecuente que el que surge en las grietas anales, y en caso de aparecer, se describe como una molestia sorda por ingurgitación del tejido hemorroidal. El dolor intenso puede denotar la trombosis de una hemorroide. La hemorragia hemorroidal se describe como la expulsión de sangre roja viva, en el agua del retrete o en el material con que se limpia el ano la persona. Algunos pacientes tienen como cuadro inicial una hemorragia notable que a veces origina anemia; sin embargo, hay que descartar la presencia de una neoplasia en el colon. El individuo con un cuadro inicial de una masa prominente se queja de que no puede mantener la higiene perianal y suele preocuparse porque pudiera tener algún cáncer.

El diagnóstico de enfermedad hemorroidal se hace en la exploración física. El médico inspecciona la región perianal en busca de signos de trombosis o excoriación y después practica un tacto cuidadoso. Al realizar la endoscopia, se presta atención particular a la posición sabida de la enfermedad hemorroidal. Se pide a la persona que puje; si ello es difícil para ella, podrá realizar la maniobra cuando esté sentada en el retrete, avisando al médico el momento en que sobresalgan los tejidos. Es importante diferenciar entre la imagen circunferencial de un prolapso de todas las capas del recto y la naturaleza radial de las hemorroides que muestran prolapso (véase "Prolapso rectal", antes en este capítulo). Se definirán el estadio y la localización de los complejos hemorroidales.

Tratamiento

El tratamiento de las hemorroides sangrantes se basa en el estadio de la enfermedad (cuadro 279-4). En toda persona que sangra hay que pensar en otras causas posibles. En individuos jóvenes sin el antecedente familiar de cáncer colorrectal, la enfermedad hemorroidal puede ser tratada en primer término y si persiste la hemorragia, se hará un examen colonoscópico. Los ancianos a quienes no se ha hecho un estudio de cribado en busca de cáncer colorrectal deben ser sometidos a colonoscopia o sigmoidoscopia con aparato flexible.

Con raras excepciones, en caso de trombosis aguda de una hemorroide, habrá que extirparla con una incisión elíptica. Se emprenderán baños de asiento, consumo de fibra vegetal y reblandecedores de heces. Entre los métodos adicionales para tratar las hemorroides sangrantes están la colocación de una banda constrictiva, escleroterapia, hemorroidectomía por ablación y la misma técnica, pero con colocación de grapas. La sensibilidad comienza en la línea dentada, razón por la cual se podrá colocar una banda constrictiva o aplicar un agente esclerosante en el consultorio, sin causar molestias. Se colocan dos bandas elásticas (dobles) alrededor del tejido ingurgitado, para que produzcan isquemia y fibrosis. Ambas son útiles para fijar el tejido en sentido proximal al conducto anal. En la escleroterapia, se inyectan 1 a 2 ml del agente (por lo común sulfato sódico de tetradecol) con una aguja de calibre 25 en la submucosa del complejo hemorroidal. Se tendrá gran cuidado de no inyectar el agente en forma circunferencial en el conducto anal, porque si se hace tal maniobra originará estenosis. La hemorroidectomía con colocación de grapas se acompaña de menores molestias; en la actualidad, se recomienda no practicar método alguno en las hemorroides de personas inmunodeficientes o que tienen proctitis

activa. Además, la hemorroidectomía de urgencia para tratar hemorroides sangrantes se asocia a una cifra mayor de complicaciones.

Entre las complicaciones agudas que surgen con el tratamiento de las hemorroides están dolor, infección, recidiva de la hemorragia y retención de orina. Se tendrá gran cuidado de colocar adecuadamente las bandas elásticas y evitar la hidratación excesiva en personas a quienes se practicará la hemorroidectomía operatoria. Entre las complicaciones tardías está la incontinencia fecal como consecuencia de la lesión del esfínter durante la disección. La estenosis del ano surge a veces por ablación excesiva y en ella se pierden los puentes de piel y mucosa necesarios para la nueva epitelialización. Por último, puede surgir un *ectropión* (la mucosa del recto sobresale del conducto anal). Las personas con entropión señalan "humedad" en el ano como consecuencia de que no pueden evitar la emisión de excrementos, una vez que la mucosa rectal queda al descubierto por debajo de la línea dentada.

Abscesos anorrectales

Incidencia y aspectos epidemiológicos

La aparición de un absceso perianal es más frecuente en varones que en mujeres, en una razón de 3:1. Su incidencia máxima se localiza entre los 30 y los 59 años de edad. El dolor perianal por la presencia del absceso es el que origina 15% de las visitas al consultorio del cirujano colorrectal. El trastorno es más prevalente en personas inmunodeficientes como los diabéticos, los que tienen algún trastorno hematológico o una enteropatía inflamatoria (*inflammatory bowel disease*, IBD) y en individuos VIH-positivos. Es necesario pensar en los trastornos recién mencionados ante toda persona que muestre infecciones perianales repetitivas.

Aspectos anatómicos y fisiopatológicos

Un absceso anorrectal es una cavidad anormal llena de líquido situada en la región mencionada. La aparición del absceso es consecuencia de la infección de las glándulas que rodean el conducto anal. En circunstancias normales, estas glándulas liberan hacia el conducto un moco que facilita la defecación. Si, de forma accidental, penetra excremento en las glándulas comentadas, se infectarán y darán lugar a abscesos. Estos últimos están situados en el área perianal en 40 a 50% de los pacientes; son isquiorrectales en 20 a 25%, interesfinterianos en 2 a 5% y proximales al elevador del ano en 2.5% (fig. 279-4) de los casos.

Cuadro inicial y evaluación

El dolor perianal y la fiebre son los signos definitorios del absceso. El individuo puede tener dificultad para orinar y expulsar sangre en sus excrementos. El cuadro inicial de un absceso prostático incluye signos similares, como la disuria. Las personas con el absceso prostático por lo común tienen el antecedente de enfermedades recurrentes de transmisión sexual. En la exploración física se advierte fácilmente una zona fluctuante grande. Los datos de los estudios habituales de laboratorio indican leucocitosis. Rara vez se necesitan métodos diagnósticos, salvo en la evaluación

de un absceso recurrente. La tomografía computadorizada o la resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI) tiene una exactitud de 80% para identificar el drenaje incompleto. Si hay preocupación por la presencia de una enteropatía inflamatoria, podrá hacerse una exploración con un sigmoidoscopio rígido o flexible en el momento de drenar el absceso, para valorar la inflamación de la región rectosigmoide. La evaluación más completa en busca de enfermedad de Crohn comprendería la práctica de una colonoscopia completa y una serie radiográfica en yeyunoíleon.

Tratamiento

El drenaje de un absceso anorrectal no complicado, en el consultorio, puede ser todo lo que se necesite. El cirujano hace una pequeña incisión cerca del borde anal e introduce en la cavidad del absceso una mecha de Mallenkot. En personas con complicaciones del absceso o que tienen diabetes o inmunodeficiencia, el drenaje se hará en el quirófano, bajo anestesia. Los pacientes con tales características están expuestos a un mayor peligro de presentar fascitis necrosante. El ciclo de antibioticoterapia no es aceptado unánimemente, pero debe durar como mínimo dos semanas en personas inmunodeficientes, con prótesis valvulares cardíacas, articulaciones protésicas, diabetes o enteropatía inflamatoria.

Fístula anal (*fistula in ano*)

Incidencia y aspectos epidemiológicos

La incidencia y la prevalencia de los cuadros fistulosos de la zona perianal corresponden a las del absceso anorrectal. En promedio, 30 a 40% de los abscesos culminarán en la aparición de una fístula anal. La mayor parte de ellas tienen origen criptoglandular, pero 10% dependen de IBD, tuberculosis, cánceres y radiación.

Aspectos anatómicos y fisiopatológicos

La fístula del ano se define como la comunicación anormal de una cavidad de absceso con un orificio interno identificable dentro del conducto anal. Dicho orificio suele estar situado al nivel de la línea dentada, donde las glándulas anales penetran en el conducto anal. Las personas que perciben la expulsión continua de material de drenaje después de tratar un absceso perianal muy probablemente tienen una fístula anal. Estas fístulas se clasifican según su relación con los músculos del esfínter anal: 70% son interesfinterianas; 23%, transesfinterianas, 5% supraesfinterianas y 2% extraesfinterianas (fig. 279-4).

Cuadro inicial y evaluación

La persona con una fístula anal señala que percibe la salida constante de material de drenaje desde la región perianal, que se intensifica con la defecación. Es difícil conservar la higiene de dicha zona. La mejor forma de valorar a la persona y detectar una fístula es explorarla bajo anestesia. En el momento de la exploración, se practica una anoscopia en busca del orificio interno. La aplicación de peróxido de hidrógeno diluido facilitará la identificación del orificio. En vez de la anestesia, también se puede recurrir a la resonancia magnética con un electrodo endoanal que identificará el trayecto

fistuloso en 80% de los casos. Después de drenar el absceso y colocar una sonda de Mallenkot, conviene practicar un fistulograma a través de la misma en busca de algún conducto fistuloso oculto. La regla de Goodsale indica que la fístula externa posterior desembocará en el conducto anal en la línea media posterior y que la anterior lo hará en la cripta más cercana. Las fístulas con orificios de salida situados a más de 3 cm del borde anal pueden tener una extensión ascendente como complicación y quizá no cumplan con la norma de Goodsale.

Tratamiento

La fístula con drenaje recién diagnosticada se trata mejor con la colocación de sedal, un asa de material de sutura para vasos o seda, colocados y anudados a través del trayecto fistuloso para así conservar el conducto abierto y amortiguar la inflamación vecina que surge con el bloqueo repetitivo del conducto anómalo (fig. 279-4). Una vez que se ha aplacado la inflamación, se podrá identificar la relación exacta del trayecto fistuloso con los esfínteres anales. En el caso de la fístula interesfinteriana y en las transesfinterianas bajas (que abarquen menos de la tercera parte del músculo), cabe realizar una fistulotomía simple sin menoscabo de la continencia. En la fístula transesfinteriana más alta cabe practicar un colgajo por avance anorrectal, en combinación con drenaje con catéter o uso de fibrina como adhesivo. Los trayectos fistulosos muy largos (más de 2 cm) y angostos reaccionan mejor con la fibrina, en comparación con los más cortos. Es importante que la persona consuma agentes voluminógenos (formadores de bolo fecal), use analgésicos no narcóticos y practique baños de asiento. Entre las complicaciones tempranas de los métodos en cuestión están la retención urinaria y la hemorragia. Las complicaciones tardías comprenden incontinencias temporal y permanente. La recidiva después de la fistulotomía es de 0 a 18% y después de colocar el colgajo por avance anorrectal, de 20 a 30%, y depende de que el cirujano no haya extirpado correctamente el orificio interno ni lo haya obturado.

Grieta anal (fisura anal)

Incidencia y aspectos epidemiológicos

Las grietas anales afectan a personas de cualquier edad, pero son más frecuentes entre los 30 y los 59 años de edad. Constituye la causa más común de hemorragia rectal en los lactantes. Su prevalencia es igual en mujeres y varones; se asocia a estreñimiento, diarrea, infecciones causales, traumatismo perianal y enfermedad de Crohn.

Aspectos anatómicos y fisiopatológicos

Después de la defecación puede haber traumatismo del conducto anal, en su porción anterior o, con mayor frecuencia, en su mitad posterior. La irritación causada por el traumatismo en dicha estructura hace que aumente la presión en reposo del esfínter interno. Los vasos que riegan el esfínter y la mucosa del ano penetran en sentido lateral. Por esa razón, el mayor tono del esfínter origina una isquemia relativa en la región de la grieta, y dificulta la cicatrización después de la lesión. La grieta que no está en posición posterior o anterior debe plantear la sospecha de que depende de otras causas como tuberculosis, sífilis, enfermedad de Crohn y cánceres.

Cuadro inicial y evaluación

Es fácil diagnosticar una grieta con los datos de la anamnesis solamente. El síntoma clásico es el dolor que está vinculado íntimamente con la defecación y que no cede. La expulsión de sangre roja viva en el caso de la grieta es menos abundante que la que se observa con las hemorroides. En la exploración se advierte que casi todas las grietas están en posición posterior o anterior. La que está en sentido lateral puede ser preocupante, porque quizá su naturaleza no sea tan benigna, y obliga a descartar trastornos generalizados. La grieta crónica se identifica por la presencia de una papila anal hipertrófica en el extremo proximal de la misma y una hemorroide centinela, o un papiloma cutáneo en el extremo distal. A menudo se observan dentro de la base de la grieta las fibras circulares del esfínter interno hipertrófico. Si se practica una manometría anal, signos patognomónicos serán el incremento en la presión de reposo y una deformidad "dentada" con contracciones paradójicas de los músculos esfinterianos.

Tratamiento

El tratamiento de las grietas agudas es conservador. En personas estreñidas cabe utilizar reblandecedores de heces, aumentar la cantidad de fibra vegetal en la alimentación y usar anestésicos locales, glucocorticoides y baños de asiento; con tales medidas, sanarán de 60 a 90% de ellas. Se considera que una grieta es crónica cuando ha persistido por más de seis semanas; en ella cabe probar modalidades orientadas a disminuir la presión de reposo del conducto anal como serían la pomada de nitroglicerina (0.2%) aplicada tres veces al día, y la toxina botulínica de tipo A en dosis incluso de 20 U inyectadas en el esfínter interno a cada lado de la grieta. El tratamiento quirúrgico comprende la dilatación anal y la esfinterotomía interna lateral. Por lo común, hay que seccionar un tercio del esfínter interno; los músculos se identifican fácilmente porque están hipertróficos. Las cifras de recidiva después del tratamiento médico son altas, pero es mayor el peligro de incontinencia después de la esfinterotomía. La esfinterotomía interna lateral más a menudo origina incontinencia en mujeres.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Expresión de reconocimiento

Agradecemos a Cory Sandore las ilustraciones que suministró para este capítulo.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Ambrosetti P et al: Incidence, outcome, and proposed management of isolated abscesses complicating acute left-sided colonic diverticulitis. A prospective study of 140 patients. Dis Colon Rectum 35:1072, 1992 [PMID: 1425052]

Baig MK, Wexner SD: Factors predictive of outcome after surgery for faecal incontinence. Br J Surg 87:1316, 2000 [PMID: 11044155]

Beck D, Wexner S (eds): Fistula in ano, abscess, in *Fundamentals of Anorectal Surgery*, 2 ed. London, Saunders, 1998

Benoist S et al: Functional results two years after laparoscopic rectopexy. Am J Surg 182:168, 2001 [PMID: 11574090]

Bjorck M et al: Risk factors for intestinal ischemia after aortoiliac surgery: A combined cohort and case control study of 2824 operations. Eur J Endovasc Surg 13:531, 1997 [PMID: 9236705]

Buie WD et al: Clinical rather than laboratory assessment predicts continence after anterior sphincteroplasty. Dis Colon Rectum 44:1255, 2001 [PMID: 11584195]

Colecchia A et al: Diverticular disease of the colon: New perspectives in symptom development and treatment. World J Gastroenterol 9:1385, 2003 [PMID: 12854126]

Jensen DM et al: Urgent colonoscopy for the diagnosis and treatment of severe diverticular hemorrhage. N Engl J Med 342:78, 2000 [PMID: 10631275]

Karulf R et al: Rectal prolapse. Curr Probl Surg 38:757, 2001

Kockerling F et al: Laparoscopic resection of sigmoid diverticulitis. Results of a multicentered study. Laparoscopic Colorectal Surgery Study Group. Surg Endosc 13:567, 1999 [PMID: 10347292]

Lindsey I et al: A randomized, controlled trial of fibrin glue vs. conventional treatment for anal fistula. Dis Colon Rectum 45:1608, 2002 [PMID: 12473883]

Matsumoto AH et al: Percutaneous transluminal angioplasty and stenting in the treatment of chronic mesenteric ischemia: Results and long-term follow-up. J Am Coll Surg 194 (Suppl):S22, 2002

Montgomery R et al: Mesenteric vascular insufficiency. Curr Probl Surg 34:941, 1997 [PMID: 9427869]

Stein E: Botulinum toxin and anal fissure. Curr Probl Dermatol 30:218, 2002 [PMID: 12471714]

Stollman NH, Raskin JB: Diagnosis and management of diverticular disease of the colon in adults. Am J Gastroenterol 94:3110, 1999 [PMID: 10566700]

Sutherland LM et al: A systematic review of stapled hemorrhoidectomy. Arch Surg 137:1395, 2002 [PMID: 12470107]

Thomson A et al: Oxidative stress and antioxidants in intestinal disease. Dig Dis 16:152, 1998 [PMID: 9618134]

Wong WD et al: Practice parameters for the treatment of sigmoid diverticulitis—supporting documentation. Dis Colon Rectum 43:290, 2000 [PMID: 10733108]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Etiología y clasificación

La obstrucción intestinal puede ser *mecánica* o *no mecánica* (secundaria a alteraciones neuromusculares que producen íleo dinámico o adinámico). Las causas de obstrucción mecánica de la luz se dividen en: 1) lesiones *extrínsecas* al intestino, por ejemplo bandas adhesivas, hernias internas y externas; 2) lesiones *intrínsecas* de la pared intestinal, como diverticulitis, carcinoma, enteritis regional, y 3) oclusión de la luz, por ejemplo por cálculos biliares o invaginación. Clínicamente, sin embargo, es más útil considerar si el mecanismo obstructivo afecta el intestino delgado o el grueso, ya que las causas, los síntomas y el tratamiento son diferentes (véase más adelante en este capítulo). Las adherencias y las hernias externas son las causas más frecuentes de obstrucción del intestino delgado, pues llegan a constituir 70 a 75% de todos los casos. Empero, las adherencias casi nunca producen obstrucciones del colon, mientras que carcinoma, diverticulitis del sigmoides y vólvulo son, en ese orden, sus causas más habituales y en conjunto justifican alrededor de 90% de los casos. La seudoobstrucción intestinal primaria (cap. 279) es un trastorno crónico de la motilidad que simula con frecuencia una obstrucción mecánica. Deben evitarse las intervenciones innecesarias en estos pacientes.

El *íleo adinámico* es quizá la causa global más frecuente de obstrucción. En el desarrollo de este cuadro interviene el componente hormonal del sistema simpático suprarrenal. Puede ocurrir después de cualquier agresión al peritoneo, y su intensidad y su duración dependen hasta cierto grado del tipo de lesión peritoneal. El ácido clorhídrico, el contenido del colon y las enzimas pancreáticas se encuentran entre las sustancias más irritantes, mientras que la sangre y la orina lo son menos. Después de cualquier operación abdominal se produce algún grado de íleo adinámico. Los hematomas retroperitoneales, sobre todo los que se asocian a fracturas vertebrales, suelen provocar un íleo grave que también puede ocurrir en otras alteraciones retroperitoneales como los cálculos ureterales o las pielonefritis graves. Algunas enfermedades torácicas, como las neumonías de los lóbulos basales, las fracturas costales y el infarto de miocardio, a menudo producen íleos adinámicos, y lo mismo sucede con las alteraciones electrolíticas, sobre todo la disminución de potasio. Por último, la isquemia intestinal, sea a consecuencia de una oclusión vascular o de la propia distensión del intestino, puede perpetuar un íleo adinámico.

El *íleo dinámico* o *espástico* es muy poco frecuente y se debe a contracción extrema y prolongada del intestino. Se ha observado en intoxicación por metales pesados, uremia, porfiria y ulceraciones intestinales extensas.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Fisiopatología

La distensión del intestino se debe a la acumulación de gas y líquido en la parte proximal y dentro del segmento obstruido. De 70 a 80% del contenido gaseoso está formado por aire deglutido y, como éste se compone sobre todo de nitrógeno, que se absorbe mal en el intestino, la extracción del gas mediante aspiración gástrica continua es una medida coadyuvante útil en el tratamiento de la distensión abdominal. La acumulación de líquido en sentido proximal al mecanismo obstructivo es consecuencia no sólo de los líquidos ingeridos, la saliva deglutida, el jugo gástrico y las secreciones biliar y pancreática, sino también de la interferencia en el transporte normal del sodio y el agua. Durante las primeras 12 a 24 h de obstrucción se produce una importante depresión del flujo de sodio, y por tanto de agua, desde la luz del intestino proximal distendido a la sangre. Después de 24 h se produce un movimiento de sodio y agua hacia la luz, que contribuye a una mayor distensión y pérdida de líquido. La presión intraluminal aumenta desde el valor normal de 2 a 4 hasta 8 a 10 cmH_2O. Durante el peristaltismo, en caso de una obstrucción sencilla o un "asa ciega" la presión alcanza 30 a 60 cm H_2O. La obstrucción en asa ciega del intestino delgado se produce cuando la luz se ocluye en dos puntos a causa de un solo mecanismo, como un anillo herniario o una brida adhesiva, que da origen a un asa ciega en la que es frecuente que se interrumpa al mismo tiempo la irrigación. La estrangulación del asa ocurre a menudo cuando existe una importante distensión proximal. Una forma de obstrucción en asa ciega es la obstrucción completa del colon en presencia de una válvula ileocecal competente (85% de las personas). Aunque la irrigación del colon no se altera por el mecanismo obstructivo, la distensión del ciego es extrema debido a su gran diámetro (ley de Laplace), de modo que ocurre un trastorno considerable de la irrigación intramural con la consiguiente gangrena de la pared del ciego, en general en su parte anterior. La necrosis del intestino delgado se establece por el mismo mecanismo de interferencia en la irrigación intramural cuando se desarrolla una gran distensión, pero en este sitio se trata de una posibilidad más remota. Una vez que se reduce la irrigación sobreviene la invasión bacteriana y se establece una peritonitis. Los efectos generales de la distensión extrema consisten en elevación del diafragma con limitación de la ventilación y la consiguiente atelectasia. También se dificulta el retorno venoso a través de la vena cava inferior.

La pérdida de líquidos y electrólitos puede ser enorme y, a menos que se reponga rápidamente, se sigue de hemoconcentración, hipovolemia, insuficiencia renal, choque y muerte. Tanto los vómitos como la acumulación de líquidos en la luz por los mecanismos antes descritos, así como el

secuestro de líquidos en la pared intestinal edematosa y en la cavidad peritoneal a consecuencia de la alteración del retorno venoso del intestino, contribuyen a una masiva pérdida de líquidos y electrólitos, especialmente potasio. Tan pronto como se produce un obstáculo significativo para el retorno venoso, el intestino se congestiona intensamente y la sangre empieza a rezumar a la luz intestinal. Cuando se afectan segmentos muy largos del intestino la pérdida de sangre alcanza niveles significativos.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Síntomas

La *obstrucción mecánica del intestino delgado* se caracteriza por dolor cólico en el mesogastrio, que tiende a ser más intenso cuanto más alta sea la obstrucción. El dolor aparece de forma paroxística y el paciente se encuentra relativamente bien en los intervalos entre accesos. A menudo se oyen los borborigmos y el paciente los percibe al mismo tiempo que sufre los accesos dolorosos. El dolor puede disminuir a medida que avanza la distensión, probablemente porque se reduce la motilidad del intestino edematoso. Cuando ocurre una estrangulación el dolor tiende a localizarse más y puede ser constante e intenso sin el componente cólico, lo que a menudo retrasa el diagnóstico de obstrucción. Casi siempre se presentan vómitos, que son más precoces y más profusos cuanto más alta sea la obstrucción. El vómito contiene inicialmente bilis y moco y sigue siendo así con las obstrucciones altas. En las obstrucciones ileales bajas, el vómito se hace fecaloide, es decir, es de color anaranjado pardo y maloliente, a consecuencia de la proliferación bacteriana en la zona proximal a la obstrucción. Es frecuente el hipo. Cuando la obstrucción es completa siempre se produce estreñimiento y el enfermo no logra expulsar los gases, aunque en las primeras fases puede evacuar de manera espontánea heces y gases, o bien hacerlo tras una enema. En ocasiones, en caso de obstrucciones parciales ocurre diarrea. Es raro observar sangre en las heces, aunque sí se presenta en los casos de invaginación. Aparte de algunas diferencias menores e inconstantes en los patrones del dolor, los síntomas de las obstrucciones con estrangulación son idénticos a los de las obstrucciones sin ella.

La *obstrucción mecánica del colon* produce dolor abdominal cólico similar en calidad al de la obstrucción del intestino delgado pero de mucha menor intensidad. Los ancianos estoicos pueden no quejarse del dolor. Los vómitos, si llegan a ocurrir, son más tardíos, sobre todo cuando la válvula ileocecal es competente. Los vómitos fecales son, de manera paradójica, muy raros. Es común que el enfermo tenga antecedentes de alteraciones recientes del ritmo intestinal con aparición de sangre en las heces, ya que las causas más comunes son carcinoma y diverticulitis. El estreñimiento es progresivo y acaba en obstrucción y ausencia de expulsión de gases. Los síntomas agudos pueden desarrollarse a lo largo de una semana. El vólvulo cecal es el que clínicamente más se parece a una obstrucción del intestino delgado, mientras que los pacientes con vólvulo sigmoideo suelen tener un cuadro de obstrucción cólica en el que predomina la distensión, con relativamente poco dolor.

En el *íleo adinámico* no existe dolor cólico y sólo se observa una molestia secundaria a la distensión.

A veces los vómitos son frecuentes pero casi nunca son profusos. Suelen estar formados por contenido gástrico y bilis, y raramente son fecaloides. Puede producirse o no una obstrucción completa. El hipo es frecuente.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Signos

La *distensión abdominal* es la manifestación común de todas las formas de obstrucción intestinal. Es menos importante en los casos de obstrucción alta del intestino delgado y muy llamativa en la del colon. En las primeras fases de la obstrucción en asa ciega del intestino delgado con estrangulación, la distensión puede ser apenas perceptible o no existir en absoluto. El dolor con la palpación y la rigidez suelen ser mínimos; la temperatura rara vez supera los 37.8°C en las obstrucciones del intestino delgado y grueso sin estrangulación. Contra la creencia popular, lo mismo puede decirse de las obstrucciones con estrangulación hasta estadios avanzados, hecho que por desgracia a menudo retrasa el tratamiento. También aparecen signos y síntomas de choque, pero en *estadios muy tardíos* de la obstrucción con estrangulación. La presencia de choque, sensibilidad con la palpación, rigidez y fiebre suele significar contaminación del peritoneo por el contenido intestinal infectado. Los orificios herniarios deben ser siempre cuidadosamente examinados para detectar la presencia de una masa. Una masa palpable suele ser indicio de una obstrucción en asa ciega del intestino delgado con estrangulación, y la lesión palpable corresponde al asa llena de líquido y tensa. La auscultación puede revelar borborigmos de tono muy alto que coinciden con el dolor cólico, pero este dato no suele observarse en la obstrucción, haya o no estrangulación. La ausencia de ruidos intestinales no elimina la posibilidad de una obstrucción ni establece necesariamente el diagnóstico de íleo adinámico.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

McGraw-Hill Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

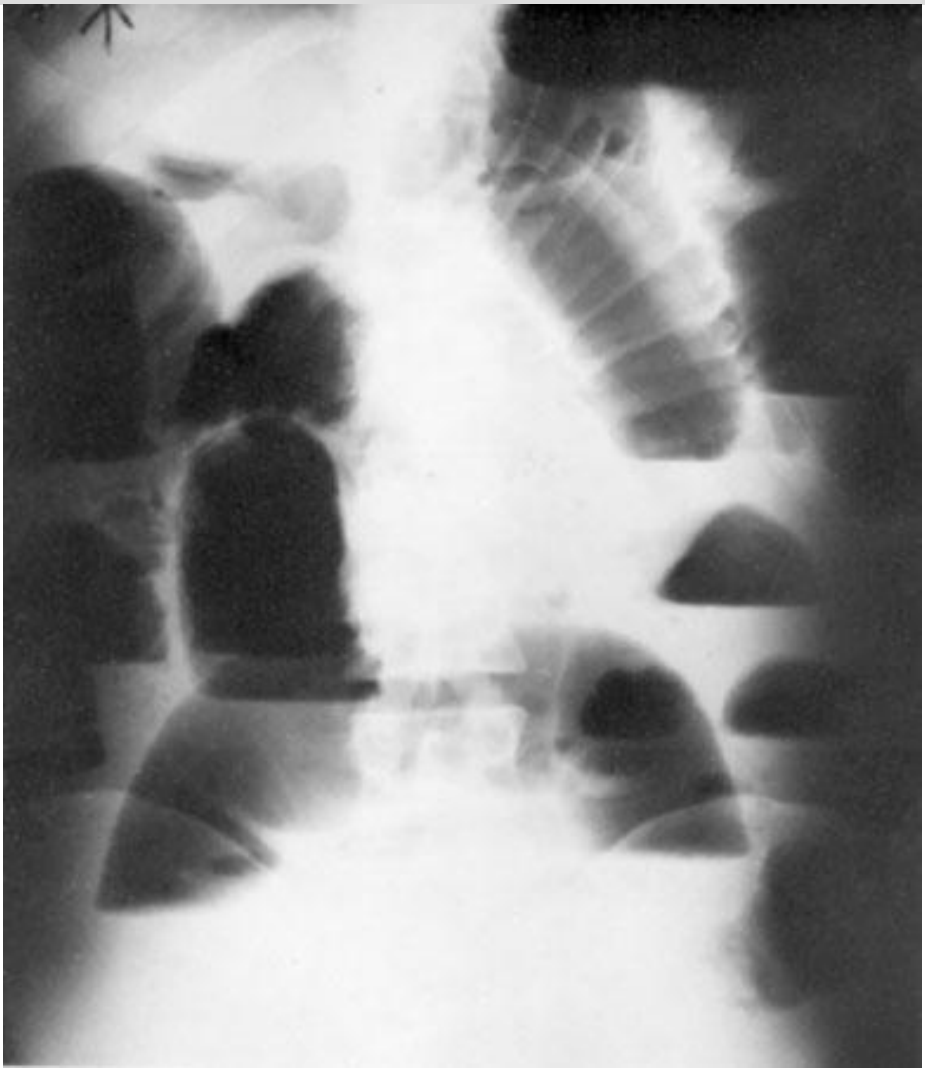
Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Datos de laboratorio y radiológicos

Cuando existe estrangulación suele haber leucocitosis con desviación a la izquierda, aunque un recuento leucocítico normal no excluye el diagnóstico. La amilasa sérica puede elevarse en cualquier forma de obstrucción intestinal, sobre todo en caso de estrangulación.

La radiología es de gran utilidad, pero en determinadas circunstancias puede también confundir el diagnóstico. En la obstrucción completa del intestino delgado sin estrangulación, la radiología es muy fiable. Es patognomónica la distensión de las asas llenas de gas y líquido que suelen agruparse de manera "escalonada", con niveles hidroaéreos y ausencia o escasez de gas en el colon (fig. 280-1). Sin embargo, estas características no se presentan en algo más de la mitad de los casos de obstrucción del intestino delgado con estrangulación, sobre todo al principio. En casos de estrangulación se encuentra una sombra general debida al líquido peritoneal, y a veces se observa una masa en forma de "grano de café". En ocasiones las radiografías son normales, pero cuando los síntomas son compatibles con obstrucción del intestino delgado, una radiografía normal debe hacer pensar en estrangulación. En estos casos, la tomografía computadorizada puede ser muy útil. La diferenciación radiológica entre la obstrucción mecánica parcial del intestino delgado y el íleo adinámico puede resultar imposible, ya que en ambas formas hay gas en los intestinos delgado y grueso; sin embargo, la distensión del colon suele ser más importante en el íleo adinámico. Un líquido radioopaco administrado por vía oral a veces ayuda a distinguir entre estos trastornos.

FIGURA 280-1.



Obstrucción mecánica aguda del intestino delgado (radiografía en bipedismo). Obsérvense los niveles hidroaéreos, la importante distensión de las asas intestinales y la ausencia de gas en el colon.

La obstrucción del colon con válvula ileocecal competente es fácil de reconocer porque la distensión con gas se limita al colon. Para determinar la naturaleza del problema se recomienda practicar una enema opaca, una sigmoidoscopia o una colonoscopia, dependiendo del lugar supuesto de la obstrucción, salvo que se sospeche una perforación, circunstancia poco frecuente. En casos de vólvulo del sigmoides, la sigmoidoscopia puede ser curativa. Cuando la válvula ileocecal no es competente las radiografías se parecen a las de la obstrucción parcial del intestino delgado o a las del íleo adinámico, y para establecer el diagnóstico definitivo hay que recurrir a la enema opaca o a la colonoscopia. El bario por vía oral es totalmente innocuo cuando la obstrucción se encuentra en el intestino delgado, ya que el sulfato de bario no se concentra en esta zona. *Sin embargo, nunca debe administrarse por vía oral a los pacientes con una posible obstrucción del colon* mientras no se haya excluido esta posibilidad con ayuda de una enema opaca.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Tratamiento

Obstrucción del intestino delgado

La mortalidad global por obstrucción del intestino delgado es de alrededor de 10%, incluso en las mejores condiciones. Aunque la mortalidad de la obstrucción sin estrangulación es de 5 a 8%, en caso de esta última puede aumentar hasta 20 a 75%. Más de la mitad de las defunciones por obstrucción del intestino delgado ocurren en casos de estrangulación, pero ésta sólo constituye de una cuarta parte a un tercio de todos los casos. Estudios cuidadosos indican que si la obstrucción es completa los datos clínicos, de laboratorio o radiológicos no distinguen de manera fiable entre obstrucciones con y sin estrangulación. Debe pensarse en esta última cuando cesa por completo la expulsión de gases o heces por el recto y no se aprecia gas radiológicamente en los segmentos distales a la obstrucción. Como la obstrucción del intestino delgado con estrangulación casi siempre es completa, en todos los casos hay que proceder a la cirugía de estos pacientes tras una adecuada preparación. Antes de operar deben reponerse los líquidos y electrólitos e instaurarse la descompresión a través de una sonda nasogástrica. La reposición del potasio es muy importante, porque el aporte es nulo y las pérdidas en los vómitos, cuantiosas. Pueden ser necesarias 6 a 8 h de preparación. Si durante este período se sospecha la estrangulación se administrarán antibióticos de amplio espectro, pero no debe retrasarse la cirugía a menos que existan signos clínicos y radiológicos inequívocos de que durante el período preparatorio ha desaparecido la obstrucción. Los intentos de pasar una sonda larga por el intestino delgado suelen fracasar y someten al paciente a una manipulación incómoda e improductiva que retrasa el adecuado aporte de líquidos y la descompresión. *Las indicaciones para introducir una sonda intestinal larga son probablemente escasas, si es que existe alguna.* El retraso de la cirugía a causa de una mejora del estado general durante la reanimación y la descompresión gástrica suele conducir a demoras innecesarias y peligrosas en la realización de un tratamiento adecuado. El tratamiento no quirúrgico sólo resulta seguro si la obstrucción es incompleta, y debe reservarse para pacientes con: 1) episodios repetidos de obstrucción parcial; 2) una obstrucción parcial posoperatoria reciente, y 3) obstrucciones parciales consecutivas a episodios recientes de peritonitis difusa.

Obstrucción del colon

La mortalidad por obstrucción del colon es de alrededor de 20%. Como sucede en la obstrucción del intestino delgado, el tratamiento no quirúrgico está contraindicado a menos que la obstrucción sea incompleta. En algunos casos de obstrucción incompleta, el tratamiento médico logra una

descompresión suficiente que permite aplazar el tratamiento quirúrgico definitivo. Ello se consigue dejando al enfermo a dieta absoluta y, quizá, añadiendo una aspiración nasogástrica, aunque los intentos de descomprimir un colon *completamente* obstruido mediante la intubación casi siempre suelen fracasar. Una sonda intestinal larga no puede descomprimir un colon obstruido cuando la válvula ileocecal es competente. Si la obstrucción es completa es imprescindible intervenir de urgencia al enfermo, en especial cuando la válvula ileocecal es competente; si el diámetro del ciego supera los 10 cm en una radiografía simple del abdomen, puede producirse gangrena cecal. En el caso de la obstrucción del lado izquierdo del colon (el sitio más frecuente), el tratamiento preferido ha sido la descompresión quirúrgica preliminar con cecostomía o colostomía transversa, seguida de la extirpación definitiva de la lesión primaria. Recientemente se ha conseguido la resección primaria segura de las lesiones del lado izquierdo obstruido con lavado del colon en el acto quirúrgico. En las lesiones del colon derecho y transverso puede hacerse sin riesgo una extirpación primaria con anastomosis, ya que no existe distensión del íleo con la consiguiente discrepancia de tamaño y los peligros que ello supone para la sutura.

Íleo adinámico

Este tipo de íleo suele responder a una descompresión continua no quirúrgica y al tratamiento adecuado de la enfermedad fundamental. El pronóstico suele ser favorable. Recientemente, con la colonoscopia se ha conseguido la descompresión de íleos del colon graves, aunque esta maniobra no debe utilizarse si existe dolor a la palpación en la fosa ilíaca derecha, que sugiera una posible gangrena del ciego. La neostigmina es eficaz en casos de íleo de colon que no responden a otros tratamientos conservadores. En ocasiones la distensión adinámica del colon es tan grande que se precisa la cecostomía ante el peligro de gangrena. El íleo espástico suele responder al tratamiento de la enfermedad primaria.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Bulkley GB et al: Intraoperative determination of small intestinal viability following ischemic injury: Prospective controlled trial of two adjuvant methods (Doppler and fluorescein) compared with standard clinical judgement. Ann Surg 193:628, 1981 [PMID: 7016053]

Dubois A et al: Postoperative ileus: Physiopathology, etiology and treatment. Ann Surg 178:781, 1973 [PMID: 4759410]

Eskelinen M et al: Contributions of history-taking, physical examination, and computer assistance to diagnosis of acute small-bowel obstruction. A prospective study of 1333 patients with acute abdominal pain. Scand J Gastroenterol 29:715, 1994 [PMID: 7973431]

Fevang BT et al: Complications and death after surgical treatment of small bowel obstruction: A 35-year institutional experience. Ann Surg 231:529, 2000 [PMID: 10749614]

Jackson BR: The diagnosis of colonic obstruction. Dis Colon Rectum 25:603, 1982 [PMID: 7117069]

Peschiera JL, Beerman SP: Intestinal dysfunction associated with acute thoracolumbar fractures. Orthop Rev 19:284, 1990 [PMID: 2330226]

Ponec RJ et al: Neostigmine for the treatment of acute colonic pseudo-obstruction. N Engl J Med 341:137, 1999 [PMID: 10403850]

Silen W: *Cope's Early Diagnosis of the Acute Abdomen*, 20th ed. London, Oxford, 2000

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical
Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system
The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Apendicitis aguda

Incidencia y epidemiología

La incidencia máxima de la apendicitis aguda se presenta en el segundo y tercer decenios de la vida. Aunque puede ocurrir a cualquier edad, es relativamente rara en los dos extremos de la vida. Afecta por igual a ambos sexos, salvo entre la pubertad y los 25 años, cuando la proporción es de 3:2 a favor de los varones. La perforación es más frecuente en la lactancia y en los ancianos, períodos durante los cuales la mortalidad es mayor. Las tasas letales han disminuido de manera constante en Europa y Estados Unidos desde un 8.1 por 100 000 habitantes en 1941, hasta menos de uno por 100 000 en 1970 y posteriormente. También disminuyó la incidencia absoluta de la enfermedad entre 1940 y 1960 en un 40%, si bien desde esta última fecha se ha mantenido inalterada. Aunque se han sugerido varios factores, como el cambio de los hábitos dietéticos, la alteración de la microflora intestinal y una mejor nutrición y aporte de vitaminas para explicar el descenso de la incidencia, no se conocen las razones exactas de ello. La incidencia global de la apendicitis es mucho menor en los países en vías de desarrollo, sobre todo en algunas partes de África y en los grupos de menor nivel socioeconómico.

Patogenia

Desde hace mucho se tenía la idea de que el factor patógeno fundamental es la obstrucción de la luz. Sin embargo, dicha obstrucción se identifica sólo en 30 a 40% de los casos; en la mayoría, el acontecimiento inicial es la ulceración de la mucosa. No se conoce la causa de dicha ulceración, pero se ha propuesto una etiología vírica. También se ha sugerido que la infección por *Yersinia* podría ser la causa de la enfermedad, ya que hasta en 30% de los casos de apendicitis comprobada existe un elevado título de fijación del complemento. Tampoco está claro si la reacción inflamatoria que acompaña a la ulceración basta para obstruir la fina luz apendicular siquiera de manera transitoria. La obstrucción, cuando existe, se debe en muchos casos a fecalitos producidos por acumulación y espesamiento de materia fecal alrededor de fibras vegetales. El aumento de los folículos linfoides causado por infecciones víricas (p. ej., el sarampión), bario concentrado, gusanos (p. ej., oxiuros, *Ascaris* y *Taenia)* o los tumores (p. ej., carcinoides o carcinomas) también puede obstruir la luz. La secreción de moco distiende el órgano, que sólo tiene capacidad de 0.1 a 0.2 ml, elevando la presión intraluminal a cifras de hasta 60 cmH_2O. Las bacterias luminales se multiplican e invaden la pared del apéndice a medida que el aumento de la presión intraluminal produce

congestión venosa y posterior afección arterial. Por último ocurren gangrena y perforación. Si el proceso evoluciona con lentitud, los órganos adyacentes, como el íleon terminal, el ciego o el epiplón, pueden cubrir el apéndice, con lo que se desarrolla un absceso localizado, mientras que si el avance es rápido la alteración vascular puede provocar una perforación con acceso libre a la cavidad peritoneal. La posterior rotura de un absceso apendicular primario puede producir fístulas entre el apéndice y la vejiga, el intestino delgado, el sigmoides o el ciego. En ocasiones, la apendicitis aguda es la primera manifestación de la enfermedad de Crohn.

Aunque es posible la infección crónica del apéndice por tuberculosis, amebiasis o actinomicosis, un útil aforismo clínico establece que *la inflamación crónica del apéndice no suele ser la causa de un dolor abdominal prolongado de semanas o meses de duración.* Por el contrario, está claro que sí existe la apendicitis aguda recidivante, a menudo con resolución completa de los síntomas y de la inflamación entre ataques. La frecuencia de la apendicitis aguda recidivante aumentará conforme se disponga de antibióticos con más liberalidad y queden más muñones apendiculares largos como consecuencia del mayor uso de la apendicectomía laparoscópica.

Manifestaciones clínicas

La historia y la sucesión de los síntomas son las características diagnósticas más importantes en la apendicitis. El síntoma inicial es casi siempre *dolor abdominal* de tipo visceral, secundario a las contracciones del apéndice o a la distensión de su luz. Suele estar mal localizado en las regiones periumbilical o epigástrica y a menudo va acompañado de urgencia de defecar o expulsar gases, aunque ninguna de ambas cosas lo alivia. Este dolor visceral es leve, a menudo cólico, y rara vez de naturaleza catastrófica; suele persistir 4 a 6 h y puede no ser percibido por personas estoicas o por algunos pacientes mientras están durmiendo. A medida que la inflamación se extiende a la superficie peritoneal parietal, el dolor se hace somático, constante y más intenso. Se agrava con el movimiento o la tos, y suele localizarse en la *fosa ilíaca derecha.* La *anorexia* es casi universal; un paciente hambriento no tiene apendicitis aguda. En 50 a 60% de los casos hay *náuseas* y *vómitos*, aunque éstos suelen cesar de manera espontánea. Es extraordinariamente raro que el enfermo tenga náuseas y vómitos antes de que aparezca el dolor. Las alteraciones del ritmo intestinal tienen escaso valor diagnóstico, ya que casi no se observan, si bien la de diarrea causada por una inflamación apendicular cercana al sigmoides puede provocar importantes dificultades diagnósticas. Si el apéndice está cerca de la vejiga pueden presentarse polaquiuria y disuria. La sucesión típica de los síntomas (dolor periumbilical mal localizado seguido de náuseas y vómitos con ulterior emigración del dolor a la fosa ilíaca derecha) sólo se observa en 50 a 60% de los pacientes.

Los datos físicos varían según la evolución de la enfermedad y la localización del apéndice, que puede estar situado profundamente en el saco de Douglas; en la fosa ilíaca derecha, asociado a peritoneo, ciego o intestino delgado; en el hipocondrio derecho (sobre todo en el embarazo); o incluso en la fosa ilíaca izquierda. *No es posible establecer el diagnóstico a menos que pueda comprobarse el dolor a la palpación.* Aunque éste puede faltar en los primeros estadios viscerales de la enfermedad, siempre acaba por aparecer y puede presentarse en cualquier zona, según la

situación del apéndice. Si éste es retrocecal o pélvico, puede faltar por completo la sensibilidad abdominal a la palpación, y en estos casos el único dato físico puede ser un dolor en la fosa renal o en la exploración rectal o ginecológica. Casi siempre hay dolor a la percusión y de rebote, así como dolor de rebote irradiado; es más probable que no se encuentren al principio de la evolución de la enfermedad. La flexión de la cadera derecha y la necesidad de evitar los movimientos obedecen a la afección del peritoneo parietal. La hiperestesia de la piel de la fosa ilíaca y un signo del psoas o del obturador positivos suelen ser datos tardíos y rara vez tienen valor diagnóstico. Cuando el apéndice inflamado se encuentra en la proximidad del peritoneo parietal anterior, existe rigidez muscular, aunque también suele ser mínima al principio.

La temperatura suele ser normal o ligeramente elevada (37.2 a 38°C), y una temperatura superior a 38.3°C debe hacer pensar en la posibilidad de una perforación. La taquicardia es proporcional al aumento de la temperatura. La rigidez y el dolor a la palpación se hacen más intensos a medida que la enfermedad avanza hacia la perforación y la peritonitis localizada o difusa. La distensión es infrecuente a menos que se establezca una grave peritonitis difusa. La desaparición del dolor y de la sensibilidad inmediatamente antes de que se produzca la perforación es en extremo rara. Si ocurre una perforación localizada puede desarrollarse una tumoración que no suele detectarse sino hasta tres días después del comienzo de la enfermedad. La existencia precoz de una masa debe hacer pensar en carcinoma del ciego o en enfermedad de Crohn. La perforación es infrecuente en las primeras 24 h, pero puede llegar hasta 80% después de 48 horas.

El diagnóstico se basa fundamentalmente en las observaciones clínicas. Aunque resulta frecuente encontrar una moderada leucocitosis de 10 000 a 18 000 células/μl (con desviación proporcional a la izquierda), la ausencia de leucocitosis no excluye la posibilidad de apendicitis aguda. Una leucocitosis superior a 20 000 células/μl hace pensar en perforación. La anemia y la presencia de sangre en las heces sugieren un diagnóstico inicial de carcinoma de ciego, sobre todo en personas de edad avanzada. En los casos en que el apéndice se encuentra junto al uréter derecho o la vejiga, la orina puede contener algunos hematíes o leucocitos, pero no bacterias. El análisis de orina es de la máxima utilidad para excluir enfermedades genitourinarias que pueden simular apendicitis aguda.

El estudio radiológico no suele ser útil, salvo cuando muestra un fecalito radioopaco en la fosa ilíaca derecha (5% de los pacientes, sobre todo niños). Por tanto, no es necesario hacer radiografías de abdomen de manera sistemática a menos que se sospechen otros cuadros, como obstrucción intestinal o un cálculo ureteral. En algunos pacientes con síntomas recurrentes o prolongados, una enema opaca o una tomografía computadorizada puede mostrar un defecto intrínseco de la pared medial del ciego o un fecalito calcificado. El valor predictivo de la tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT) en la apendicitis aguda está siendo evaluado. El diagnóstico también puede establecerse por ecografía si se encuentra un apéndice aumentado de tamaño y de pared gruesa. La ecografía sirve para excluir quistes ováricos, embarazo ectópico o abscesos tuboováricos.

Aunque en 50 a 60% de los casos la historia clínica y las manifestaciones físicas son características, es obvio que existe gran cantidad de patrones atípicos, sobre todo en los grupos de edades

extremas y durante el embarazo. La incidencia de perforación y peritonitis generalizada en los niños menores de dos años es de 70 a 80%. Ésta debe sospecharse en todo lactante o niño con diarrea, vómitos y dolor abdominal. La fiebre es mucho más frecuente en este grupo de edad y la distensión abdominal a menudo constituye el único signo físico. En los ancianos el dolor y la sensibilidad suelen ser poco intensos, lo que con frecuencia retrasa el establecimiento del diagnóstico y lleva a una incidencia de perforación de 30% en los pacientes mayores de 70 años. Estos pacientes suelen presentar al principio una masa ligeramente dolorosa (un absceso apendicular primario) o una obstrucción intestinal por adherencias, cinco o seis días después de una perforación no detectada del apéndice.

La apendicitis ocurre en alrededor de uno de cada 1 000 embarazos y es la alteración extrauterina que con más frecuencia requiere operación abdominal. El diagnóstico puede retrasarse u omitirse debido a la frecuencia de ligeras molestias abdominales, náuseas y vómitos durante el embarazo. En el último trimestre, cuando la tasa de mortalidad por apendicitis es más alta, el desplazamiento del apéndice por el útero hacia el cuadrante superior derecho y lateralmente puede provocar confusión diagnóstica porque el dolor y la sensibilidad a la palpación se desplazan por igual.

Diagnóstico diferencial

La apendicitis puede ser confundida con cualquier trastorno que provoque dolor abdominal. La precisión diagnóstica es de alrededor de 75 a 80% en el caso de médicos expertos, y el diagnóstico sólo debe basarse en los criterios clínicos ya expuestos. Quizá es mejor errar ligeramente y diagnosticar en exceso, ya que el retraso va acompañado de perforación y aumento de la morbilidad y la mortalidad. En el caso de apendicitis no perforada, la mortalidad es de 0.1%, algo superior a la asociada a la anestesia general; en las apendicitis perforadas, la mortalidad global es de 3% (15% en los ancianos). En los casos dudosos, 4 a 6 h de observación son más benéficas que perjudiciales. Las alteraciones más frecuentemente detectadas en la operación, cuando el diagnóstico de apendicitis aguda resulta erróneo, son en orden de frecuencia linfadenitis mesentérica, ausencia de enfermedad orgánica, enfermedad inflamatoria pélvica aguda, rotura de folículo ovárico o cuerpo amarillo y gastroenteritis aguda. Además, colecistitis aguda, úlcera perforada, pancreatitis aguda, diverticulitis aguda, obstrucción intestinal con estrangulación, cálculos ureterales y pielonefritis a menudo plantean problemas diagnósticos.

La diferenciación sobre bases clínicas entre *enfermedad pélvica inflamatoria* y apendicitis aguda suele ser prácticamente imposible. Los diplococos intracelulares gramnegativos en el frotis de exudado cervical no son patognomónicos a menos que se cultive *Neisseria gonorrhoeae*. El dolor con la movilización del cuello uterino es inespecífico y puede producirse en la apendicitis si ha ocurrido una perforación o el apéndice se encuentra adyacente al útero o los anexos. La *rotura de un folículo ovárico(mittelschmerz)* se produce en la mitad del ciclo, con salida de sangre y líquido que producen dolor y sensibilidad a la palpación de manera más difusa y, en general, menos intensa que en la apendicitis aguda. No suele haber fiebre ni leucocitosis. La *rotura del cuerpo amarillo* es clínicamente idéntica a la rotura de un folículo pero ocurre cerca de la menstruación. La

existencia de una masa en el anexo, los signos de pérdidas sanguíneas y una prueba de embarazo positiva ayudan a diferenciar una *rotura de embarazo tubárico*, aunque la prueba de embarazo se hace negativa cuando se ha producido un aborto tubárico. La *torsión de un quiste ovárico* o la *endometriosis* son a veces difíciles de distinguir de la apendicitis. En todas estas enfermedades femeninas, la laparoscopia y, ocasionalmente, la CT son de gran utilidad.

La *linfadenitis mesentérica aguda* es el diagnóstico que suele establecerse cuando los ganglios linfáticos de la raíz del mesenterio se encuentran ligeramente enrojecidos y aumentados de tamaño, junto a un apéndice normal, en una intervención de un paciente que suele presentar sensibilidad en la fosa ilíaca derecha. No está claro si se trata de una entidad única y bien delimitada, ya que no se conocen sus causas. Algunos de estos pacientes tienen infección por *Y. pseudotuberculosis* o *Y. enterocolytica*, en cuyo caso el diagnóstico puede establecerse cultivando los ganglios mesentéricos o haciendo una determinación de títulos serológicos (cap. 143). El diagnóstico es imposible desde el punto de vista clínico, aunque en retrospectiva a menudo parece que estos pacientes suelen tener temperatura elevada así como dolor y sensibilidad más difusos. En principio, este cuadro es más frecuente en los niños que en los adultos. La *gastroenteritis aguda* suele provocar diarrea acuosa profusa, a menudo acompañada de náuseas y vómitos, pero sin signos de localización. Entre los cólicos, el abdomen permanece completamente relajado. En la gastroenteritis por *Salmonella* los datos abdominales son similares, aunque el dolor suele ser más intenso y localizado, y son frecuentes la fiebre y los escalofríos. La aparición de síntomas similares en otros miembros de la familia puede servir de ayuda. Cuando se pasa por alto una apendicitis pélvica aguda con perforación, el diagnóstico que suele considerarse es el de gastroenteritis. El dolor abdominal o rectal persistente descarta el diagnóstico de gastroenteritis. La *enteritis regional* (enfermedad de Crohn) suele asociarse con una historia más prolongada, a menudo con exacerbaciones previas consideradas como episodios de gastroenteritis a menos que se haya establecido antes el diagnóstico. La *diverticulitis de Meckel* no puede diferenciarse en general de la apendicitis aguda, aunque es mucho más rara que ésta.

Tratamiento

En caso de que se sospeche apendicitis deben evitarse los laxantes y las enemas, y tampoco pueden administrarse antibióticos cuando se está cuestionando el diagnóstico, ya que sólo enmascaran la perforación. El tratamiento consiste en una intervención de urgencia y apendicectomía en el momento en que el paciente esté preparado. La apendicectomía se practica cada vez más mediante laparoscopia, que parece presentar ventajas sobre la técnica abierta. La preparación en la apendicitis precoz rara vez dura más de 1 o 2 h, aunque en caso de sepsis grave y deshidratación asociadas a una perforación tardía puede requerir 6 a 8 h. La *única* circunstancia en que *no* está indicada la intervención es cuando existe una masa palpable tres a cinco días después del comienzo de los síntomas. Si se interviene en ese momento, se encontrará un flemón más que un absceso establecido y las complicaciones de este tipo de disecciones son frecuentes. El tratamiento en estos casos consiste en la administración de antibióticos de amplio espectro, líquidos

parenterales y reposo, con lo que la masa y los síntomas suelen remitir en una semana. Sólo tras un intervalo de tres meses puede y debe hacerse la *apendicectomía demorada.* Si la masa aumenta de tamaño o el paciente empeora es necesario proceder al drenaje del absceso. Las complicaciones en forma de abscesos subfrénicos, pélvicos, o de otras zonas intraabdominales suelen seguir a la perforación con peritonitis generalizada, por lo que debe evitarse esta situación mediante el diagnóstico precoz de la enfermedad.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Peritonitis aguda

La peritonitis es la inflamación del peritoneo; puede ser localizada o difusa, en cuanto a sitio; aguda o crónica en su evolución natural, e infecciosa o aséptica en su patogenia. El cuadro agudo muy a menudo es infeccioso y suele provenir de la perforación de una víscera hueca (la llamada peritonitis secundaria). Si no se identifica un origen bacteriano, la peritonitis infecciosa se califica como primaria o espontánea. La peritonitis aguda se acompaña de hipoactividad motora de intestinos, con lo cual se distiende el interior de dichas vísceras, con gases y líquidos. La acumulación de líquido en el interior del intestino, junto con la interrupción de la ingesta de líquidos, origina rápidamente depleción del volumen intravascular, que repercute en corazón, riñones y otros órganos y sistemas.

Aspectos etiológicos

Los agentes infecciosos penetran en la cavidad peritoneal por una víscera hueca perforada, por alguna herida penetrante del abdomen o por la introducción externa de un objeto extraño infectado o que se infecta (p. ej., un catéter para diálisis peritoneal colocado por largo tiempo). En caso de no haber deterioro inmunitario, las defensas del hospedador pueden erradicar contaminaciones de poca monta. El gran número de bacterias aerobias y anaerobias en combinación, particularmente si son introducidas de manera persistente, puede culminar en peritonitis. Los trastornos que más a menudo permiten la introducción de bacterias en el peritoneo son rotura o estallamiento del apéndice o de un divertículo, perforación de úlcera péptica, hernia encarcelada, gangrena vesicular, vólvulo, infarto de intestino, cáncer, enteropatía inflamatoria u obstrucción intestinal. Sin embargo, mecanismos de muy diversa índole pueden intervenir (cuadro 281-1). La peritonitis bacteriana también puede ocurrir sin que haya una fuente identificable intraperitoneal de bacterias (peritonitis bacteriana primaria o espontánea). El cuadro en cuestión surge en casos de ascitis y cirrosis hepática en 90% de los casos, por lo común en individuos con ascitis e hipoproteinemia (<1 g/L) (cap. 289). → ***La peritonitis bacteriana se expone en detalle en el capítulo 112.***

Cuadro 281-1. Situaciones y enfermedades que culminan en peritonitis bacteriana secundaria

Perforaciones de intestino	**Perforaciones o derrame desde otros órganos**
Traumatismos penetrantes o no penetrantes	Páncreas: pancreatitis
Inflamación	Vesícula: colecistitis
Apendicitis	Vejiga: traumatismo, rotura
Diverticulitis	Hígado: fuga de bilis después de biopsia
Úlcera péptica	Trompas de Falopio: salpingitis
Enteropatía inflamatoria	Hemorragia al interior de la cavidad peritoneal
Causas yatrógenas	**Pérdida de la integridad de la cavidad peritoneal**
Perforación en endoscopia	Traumatismo
Fugas por anastomosis	Diálisis peritoneal ambulatoria y continua (catéter a permanencia)
Perforación por catéter	Quimioterapia intraperitoneal
De origen vascular	Absceso perirrenal
Émbolos	Yatrógena: posoperatoria, cuerpo extraño
Isquemia	
Obstrucciones	
Hernia estrangulada	
Vólvulo	
Invaginación	
Neoplasias	
Ingestión de cuerpo extraño (palillo de dientes, espina de pescado)	

La peritonitis aséptica puede deberse a irritación del peritoneo por la presencia anormal de líquidos fisiológicos (como jugo gástrico, bilis, enzimas pancreáticas, sangre u orina) o cuerpos extraños estériles (instrumentos o torundas quirúrgicas, almidón de guantes del cirujano) en la cavidad peritoneal o como complicación de enfermedades diseminadas raras como lupus eritematoso, porfiria y poliserositis familiar recurrente (cap. 278). La irritación del peritoneo por sustancias químicas es máxima en caso de que sea causada por el jugo ácido del estómago y las enzimas pancreáticas. En la peritonitis química existe un grave riesgo de infección bacteriana secundaria.

Signos clínicos

Las manifestaciones cardinales de la peritonitis son dolor agudo espontáneo y a la palpación en el abdomen, por lo común con fiebre. El sitio del dolor depende de la causa primaria y de si la inflamación es localizada o generalizada. La peritonitis localizada es más frecuente en la forma no complicada de la apendicitis y la diverticulitis, y los signos físicos se circunscriben al área de la inflamación. La peritonitis generalizada se acompaña de inflamación amplia y dolor abdominal

difuso a la palpación y "de rebote". La rigidez de la pared abdominal es frecuente en la peritonitis localizada y generalizada. Por lo común no se detectan ruidos intestinales. A menudo hay taquicardia, hipotensión y signos de deshidratación. Son datos de laboratorio comunes leucocitosis y acidosis. Las radiografías simples de abdomen señalan dilatación de los intestinos grueso y delgado, con edema de la pared intestinal. Se observa aire libre subdiafragmático en casos de víscera hueca perforada. Por medio de CT, ecografía o ambas técnicas se puede identificar la presencia de líquido libre o de un absceso. En caso de ascitis, es esencial practicar paracentesis con fines diagnósticos, y hacer recuento celular (>250 neutrófilos/μl es una cifra común en la peritonitis), medir proteínas y deshidrogenasa láctica, y practicar un cultivo. En los ancianos y en individuos inmunosuprimidos suele ser más difícil detectar los signos de irritación peritoneal.

Tratamiento y pronóstico

El tratamiento incluye rehidratación, corrección de anormalidades de electrólitos, administración de antibióticos y corrección quirúrgica del defecto básico. Las cifras de mortalidad son menores de 10% en caso de peritonitis no complicada que ocurre por úlcera perforada o rotura del apéndice vermiforme o de un divertículo en una persona por lo demás sana. Se han informado tasas de mortalidad ≥40% en ancianos, en personas con enfermedades primarias y cuando la peritonitis ha persistido por más de 48 horas.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Cheadle WG, Spain DA: The continuing challenge of intraabdominal infection. Am J Surg 186(Suppl 1):15, 2003

Flum DR et al: Has misdiagnosis of appendicitis decreased over time? A population-based analysis. JAMA 286:1748, 2001 [PMID: 11594900]

Gronroos JM, Gronroos P: Leucocyte count and C-reactive protein in the diagnosis of acute appendicitis. Br J Surg 86:501, 1999 [PMID: 10215824]

Gwynn LK: The diagnosis of acute appendicitis: Clinical assessment versus computed tomography evaluation. J Emerg Med 21:119, 2001 [PMID: 11489398]

Rao P et al: Effect of computed tomography of the appendix on treatment of patients and use of hospital resources. N Engl J Med 338:141, 1998 [PMID: 9428814]

Wade DS et al: Accuracy of ultrasound in the diagnosis of acute appendicitis compared with the surgeon's clinical impression. Arch Surg 128:1039, 1993 [PMID: 8368922]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Estudio del paciente con enfermedad hepática: introducción

En la mayoría de los casos el diagnóstico exacto de una enfermedad hepática se puede establecer mediante historia clínica cuidadosa, exploración física y unas cuantas pruebas de laboratorio. En algunas circunstancias, los estudios radiológicos son útiles o incluso diagnósticos. La biopsia hepática sigue siendo la norma en el estudio de la enfermedad hepática, pero ahora es menos necesaria para el diagnóstico que para la determinación del grado y estadio de la enfermedad. En este capítulo se presentan el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad hepática, revisando brevemente la estructura y la función del hígado, así como las principales manifestaciones clínicas de la enfermedad hepática y la aplicación de historia clínica, exploración física, pruebas de laboratorio, estudios radiológicos y biopsia hepática.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Estructura y función del hígado

El hígado es el órgano más grande del organismo, con peso que oscila entre 1 y 1.5 kg, por lo que representa de 1.5 a 2.5% de la masa corporal magra. Su tamaño y forma varían, y normalmente se ajustan a la forma general del cuerpo (largo y estrecho o corto y ancho). El hígado se localiza en el cuadrante superior derecho del abdomen, por debajo de la caja costal derecha y apoyado sobre el diafragma, proyectándose de forma variable en el cuadrante superior izquierdo. Es mantenido en posición por las fijaciones ligamentarias a diafragma, peritoneo, grandes vasos y órganos gastrointestinales superiores. Recibe un doble aporte sanguíneo: alrededor de 20% del flujo sanguíneo es sangre rica en oxígeno procedente de la arteria hepática y 80% es sangre rica en nutrimentos que proviene de la vena porta que se origina en estómago, intestino, páncreas y bazo.

Gran parte de las células del hígado son hepatocitos, que constituyen dos tercios de la masa hepática. El resto de la celularidad está compuesta por células de Kupffer (miembros del sistema reticuloendotelial), células estrelladas (de Ito o almacenadoras de grasa), células endoteliales y vasos sanguíneos, células de los conductillos biliares y estructuras de soporte. Observado al microscopio óptico, el hígado aparece bien organizado en lobulillos, con áreas portales en la periferia y venas centrales en el centro de cada lobulillo. Sin embargo, desde el punto de vista funcional el hígado está organizado en ácinos que reciben sangre de la arteria hepática y de la vena porta procedente de las áreas portales o porta (zona 1), que luego fluye por los sinusoides hasta las venas hepáticas terminales (zona 3); los hepatocitos que están en el área intermedia constituyen la zona 2. La ventaja de contemplar el ácino como unidad fisiológica del hígado es que ayuda a entender los patrones morfológicos de muchas enfermedades vasculares y biliares, que no se explican con la disposición lobulillar.

Las áreas portales del hígado están formadas por pequeñas venas, arterias, y conductos biliares y linfáticos, organizados en un estroma formado por una matriz de soporte y pequeñas cantidades de colágeno. La sangre que fluye por las áreas portales es distribuida a través de los sinusoides, pasando de la zona 1 a la zona 3 de los ácinos, y drenando en las venas hepáticas terminales ("venas centrales"). La bilis secretada fluye a contracorriente en el sentido opuesto, en un patrón de contracorriente de la zona 2 a la zona 1. Los sinusoides están tapizados por células endoteliales únicas las cuales tienen prominentes fenestraciones de tamaño variable, lo que permite el flujo libre de plasma pero no de elementos celulares. Así, el plasma puede ponerse en contacto directo con los hepatocitos en el espacio subendotelial de Disse.

Los hepatocitos tienen polaridades diferentes. El lado basolateral de los hepatocitos se alinea en el espacio de Disse y presenta en su superficie gran cantidad de microvellosidades; tiene actividad endocítica y pinocítica, con captación pasiva y activa de nutrimentos, proteínas y otras moléculas. El polo apical del hepatocito forma las membranas canaliculares a través de las cuales se secretan los componentes de la bilis. Los canalículos de los hepatocitos forman una fina red, que se funde con los elementos de los conductillos biliares cerca de las áreas portales. Las células de Kupffer habitualmente se sitúan entre el espacio vascular sinusoidal y representan el principal grupo de macrófagos fijos en el cuerpo. Las células estrelladas están localizadas en el espacio de Disse, pero no son prominentes a menos que estén activadas, y entonces producen colágeno y matriz. Los hematíes se mantienen en el espacio sinusoidal mientras la sangre fluye a través de los lobulillos, pero los leucocitos pueden migrar a través de las células endoteliales o alrededor de ellas hacia el espacio de Disse, y desde ahí a las áreas portales, de donde pueden volver a la circulación a través de los linfáticos.

Los hepatocitos desempeñan numerosas y vitales funciones para mantener la homeostasia y la salud. Estas funciones son la síntesis de la mayoría de las proteínas séricas esenciales (albúmina, proteínas transportadoras, factores de coagulación, muchos factores hormonales y de crecimiento), la producción de bilis y sus transportadores (ácidos biliares, colesterol, lecitina, fosfolípidos), la regulación de los nutrimentos (glucosa, glucógeno, lípidos, colesterol, aminoácidos) y el metabolismo y conjugación de los compuestos lipófilos (bilirrubina, cationes, fármacos) para excretarlos por la bilis o la orina. Medir estas actividades para valorar la función hepática es complicado a causa de la multiplicidad y variabilidad de estas funciones. Las pruebas de "funcionamiento" hepático más utilizadas son las determinaciones de bilirrubina, albúmina y tiempo de protrombina en suero. El valor sérico de bilirrubina representa una medida de la conjugación y excreción hepáticas, mientras que las concentraciones séricas de albúmina y el tiempo de protrombina miden la síntesis de proteínas. Las alteraciones en cualquiera de estos tres parámetros son típicas de la disfunción hepática. La insuficiencia hepática masiva es incompatible con la vida, y las funciones del hígado son demasiado complejas y diversas para poder ser sustituidas por una bomba mecánica, una membrana de diálisis o una infusión de una mezcla de hormonas, proteínas y factores de crecimiento.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Enfermedades del hígado

Aunque existen muchas causas de enfermedad hepática (cuadro 282-1), en clínica generalmente se presentan agrupadas en unos cuantos patrones, que por lo común se clasifican como hepatocelulares, colestáticos (obstructivos) o mixtos. En las *enfermedades hepatocelulares* (como las hepatitis víricas o la hepatopatía alcohólica) predominan lesión, inflamación y necrosis hepáticas. En las *enfermedades colestáticas* (como colelitiasis, obstrucción maligna, cirrosis biliar primaria o muchas enfermedades hepáticas inducidas por fármacos) predominan las características de inhibición del flujo biliar. En la forma mixta se observan signos de lesiones hepatocelular y colestática (como en las formas colestáticas de la hepatitis vírica, y en muchos trastornos del hígado inducidos por fármacos). El patrón de comienzo y el carácter llamativo de los síntomas pueden sugerir rápidamente el diagnóstico, en especial si se tienen en cuenta los principales factores de riesgo, como edad y sexo del paciente y sus antecedentes de exposición o de conductas de riesgo.

Cuadro 282-1. Enfermedades hepáticas

Hiperbilirrubinemia hereditaria
Síndrome de Gilbert
Síndrome de Crigler-Najjar, tipos I y II
Síndrome de Dubin-Johnson
Síndrome de Rotor
Hepatitis víricas
Hepatitis A
Hepatitis B
Hepatitis C
Hepatitis D
Hepatitis E
Otras (hepatitis por mononucleosis, herpes, adenovirus)
Hepatitis criptógena
Enfermedades hepáticas inmunitarias y autoinmunitarias

Cirrosis biliar primaria
Hepatitis autoinmunitaria
Colangitis esclerosante
Síndromes de superposición
Enfermedad de injerto contra hospedador
Rechazo del aloinjerto
Enfermedades hepáticas genéticas
Déficit de antitripsina α_1
Hemocromatosis
Enfermedad de Wilson
Colestasis intrahepática recurrente benigna
Colestasis intrahepática familiar, tipos I-III
Otras (galactosemia, tirosinemia, fibrosis quística, enfermedad de Newman-Pick, enfermedad de Gaucher)
Hepatopatía alcohólica
Hígado graso agudo
Hepatitis alcohólica aguda
Cirrosis de Laennec
Hígado graso no alcohólico
Esteatosis
Esteatohepatitis
Hígado graso agudo del embarazo
Afección hepática en enfermedades generales
Sarcoidosis
Amiloidosis
Enfermedades por depósito de glucógeno
Esprue celíaco
Tuberculosis
Mycobacterium avium intracellulare
Síndromes colestáticos
Colestasis posoperatoria benigna
Ictericia de la sepsis
Nutrición parenteral total: ictericia inducida
Colestasis del embarazo

Colangitis y colecistitis
Obstrucción biliar extrahepática (cálculos, estenosis, cáncer)
Atresia biliar
Enfermedad de Caroli
Criptosporidiosis
Enfermedad hepática inducida por fármacos
Patrones hepatocelulares (isoniazida, paracetamol)
Patrones colestáticos (metiltestosterona)
Patrones mixtos (sulfonamidas, fenitoína)
Esteatosis microvesicular y macrovesicular (metotrexato, fialuridina)
Lesión vascular
Enfermedad venooclusiva
Síndrome de Budd-Chiari
Hepatitis isquémica
Congestión pasiva
Trombosis de la vena porta
Hiperplasia nodular regenerativa
Lesiones ocupativas
Carcinoma hepatocelular
Colangiocarcinoma
Adenoma
Hiperplasia nodular focal
Tumores metastásicos
Abscesos
Quistes

Los síntomas típicos de presentación de la enfermedad hepática son ictericia, astenia, prurito, dolor en el cuadrante superior derecho, distensión abdominal y hemorragia intestinal. No obstante, en la actualidad en muchos casos se establece el diagnóstico de enfermedad hepática antes de que se manifiesten los síntomas porque se encuentran alteraciones en las pruebas de bioquímica hepática realizadas de forma sistemática o como técnica de detección (cribado) para donaciones de sangre, contratación de seguros o solicitudes de empleo. La amplia disponibilidad de baterías de pruebas hepáticas hace relativamente sencillo demostrar la presencia de una lesión en el hígado, así como descartarla en alguien en quien se sospeche.

El estudio de los pacientes con enfermedad hepática debe dirigirse a: 1) establecer el diagnóstico etiológico; 2) determinar la gravedad de la enfermedad (grado), y 3) establecer el estadio de la

enfermedad (estadificación). El *diagnóstico* debe centrarse en el tipo de enfermedad, por ejemplo lesión hepatocelular o colestática, así como en el diagnóstico etiológico específico. El *grado* se refiere a la valoración de la gravedad o actividad de la enfermedad: activa o inactiva, y leve, moderada o grave. En la *estadificación* se estima el punto de la evolución natural en que se encuentra la enfermedad, si es aguda o crónica, precoz o tardía, precirrótica, cirrótica o terminal.

El objetivo de este capítulo es introducir los conceptos generales más importantes sobre el estudio de un paciente con enfermedad hepática que pueden ayudar a entender los diagnósticos que se exponen en capítulos ulteriores.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Historia clínica

La historia clínica debe centrarse en los síntomas de la enfermedad hepática (su naturaleza, patrón de aparición y avance) y en los posibles factores de riesgo. Los síntomas de enfermedad hepática pueden ser generales, como astenia, debilidad, náuseas, pérdida de apetito y malestar general, o más específicos del hígado, como ictericia, orina oscura, heces claras, prurito, dolor abdominal y flatulencia. Los síntomas pueden sugerir también la presencia de cirrosis, enfermedad hepática terminal o complicaciones de la cirrosis, como hipertensión portal. En términos generales, el conjunto de síntomas y su patrón de comienzo, más que un síntoma específico, son los que orientan hacia la etiología.

La astenia o fatiga es el síntoma más frecuente y característico de la enfermedad hepática. Se describe de forma variable como letargo, debilidad, falta de atención, malestar general, aumento de la necesidad de dormir, falta de resistencia y poca energía. La astenia en la enfermedad hepática generalmente aparece después de la actividad o el ejercicio y rara vez se presenta o es grave por la mañana después de un descanso adecuado (fatiga por la tarde en lugar de matinal). La astenia en la enfermedad hepática con frecuencia es intermitente y variable en su intensidad de una hora a otra y de un día a otro. En algunos pacientes no queda claro si la astenia se debe a la enfermedad hepática o a otros problemas como estrés, ansiedad, alteraciones del sueño o una enfermedad concurrente.

Las náuseas aparecen en la enfermedad hepática de mayor gravedad, y pueden acompañar a la astenia o ser provocadas por olores de los alimentos o por la ingestión de comidas grasosas. Puede haber vómitos, pero rara vez son persistentes o destacados. La falta de apetito con pérdida de peso es habitual en las enfermedades hepáticas agudas, pero rara en las crónicas, excepto en la cirrosis avanzada. La diarrea es infrecuente en la enfermedad hepática, excepto cuando hay ictericia grave, en cuyo caso la falta de ácidos biliares en el intestino puede provocar esteatorrea.

La molestia o el dolor en el cuadrante superior derecho ("dolor de hígado") aparece en muchas enfermedades del hígado y suele estar marcado por la hiperestesia sobre el área hepática. El dolor se origina por la distensión o irritación de la cápsula de Glisson, que rodea el hígado y tiene una rica inervación. El dolor intenso es más frecuente en enfermedades de la vesícula biliar, abscesos hepáticos y enfermedad venooclusiva grave, aunque algunas veces acompaña a la hepatitis aguda.

El prurito aparece con la enfermedad hepática aguda, precozmente en el caso de la ictericia

obstructiva (producida por obstrucción biliar o por colestasis inducida por fármacos), y algo más tarde en la enfermedad hepatocelular (hepatitis aguda). También ocurre prurito en las enfermedades hepáticas crónicas, generalmente en las formas colestáticas, como la cirrosis biliar primaria y la colangitis esclerosante, en la que muchas veces es el síntoma de presentación, incluso antes que la ictericia. No obstante, puede haber prurito en cualquier enfermedad hepática, en especial una vez que se ha establecido la cirrosis.

La ictericia es el síntoma fundamental de la enfermedad hepática y quizás el marcador más fiable de la gravedad. Los pacientes suelen referir un oscurecimiento de la orina antes de que aparezca una ictericia clara de la esclerótica. La ictericia rara vez es detectable cuando el valor de bilirrubina es inferior a 43 µmol/L (2.5 mg/100 ml). Con la colestasis grave ocurre también depuración del color de las heces y esteatorrea. La ictericia con orina oscura suele indicar hiperbilirrubinemia indirecta (no conjugada) y es típica de la anemia hemolítica y de los trastornos genéticos de la conjugación de la bilirrubina, de los que la forma benigna y más frecuente es el síndrome de Gilbert, y la más rara y grave el síndrome de Crigler-Najjar. El síndrome de Gilbert afecta hasta al 5% de la población; la ictericia es más notable después del ayuno y con el estrés.

Los principales factores de riesgo de enfermedad hepática que deben buscarse en la historia clínica son alcohol, fármacos (incluidos remedios herbales, píldoras anticonceptivas y medicamentos de venta libre), hábitos personales, actividad sexual, viajes, exposición a personas ictéricas o con otros factores de riesgo, empleo de drogas inyectadas, cirugía reciente, transfusiones remotas o recientes de sangre y hemoderivados, ocupación, exposición accidental a sangre o a agujas y antecedentes familiares de enfermedad hepática.

Para valorar el riesgo de hepatitis aguda tiene particular importancia una historia cuidadosa de la actividad sexual, en la que se debe incluir el número de parejas sexuales a lo largo de la vida y, en los varones, los antecedentes de relaciones homosexuales. La exposición sexual es una vía frecuente de transmisión de la hepatitis B, aunque rara para la hepatitis C. También es importante el antecedente familiar de hepatitis, hepatopatía y cáncer hepático. Ocurre la transmisión maternofetal en los dos tipos de hepatitis. La transmisión vertical de la hepatitis B puede ahora prevenirse mediante la inmunización pasiva y activa del lactante en el momento del nacimiento. Por el contrario, la transmisión vertical de la hepatitis C es infrecuente, aunque no existe ningún método conocido para evitarla. Los antecedentes de empleo de drogas inyectadas, incluso en un pasado remoto, son de gran importancia para valorar el riesgo de hepatitis B y C. La inyección de drogas es en la actualidad el factor de riesgo individual más frecuente de hepatitis C. La transfusión con sangre o hemoderivados ya no es un factor de riesgo importante para la hepatitis vírica aguda. Sin embargo, las transfusiones sanguíneas recibidas antes de la introducción de inmunoanálisis enzimáticos sensibles para los anticuerpos del virus de hepatitis C (*antibody to hepatitis Cvirus*, anti-HCV) en 1992 constituyen un importante factor de riesgo de hepatitis crónica C. Las transfusiones de sangre anteriores a 1986, cuando se introdujo el cribado de anticuerpos para el antígeno central (*core*) de la hepatitis B (*antibody to hepatitis B core antigen*, anti-HBc) es también un factor de

riesgo de la hepatitis B. El viaje a una zona subdesarrollada del mundo, la exposición a personas con ictericia y la exposición a niños pequeños en guarderías son factores de riesgo para la hepatitis A. Los tatuajes y el *piercing* (factores de riesgo para la hepatitis B y C), y la ingestión de mariscos (factor de riesgo para la hepatitis A) se mencionan muchas veces, pero en realidad son formas infrecuentes de exposición a las hepatitis adquiridas.

Los antecedentes de abuso de alcohol son importantes para valorar la causa de la enfermedad hepática, al igual que para planificar el tratamiento y las recomendaciones. En Estados Unidos, por ejemplo, al menos 70% de los adultos beben algo de alcohol, aunque el consumo intenso es menos frecuente; en los estudios de población sólo 5% toman más de dos copas al día, y el consumo promedio se sitúa entre 11 y 15 g. La intensidad de consumo de alcohol asociado con un incremento de la tasa de hepatopatía alcohólica probablemente esté en más de dos copas (22 a 30 g) al día en las mujeres y tres copas (33 a 45 g) en los varones. La mayoría de los pacientes con cirrosis alcohólica presenta un consumo diario mucho mayor, y han bebido en exceso durante 10 años o más antes de que aparezca la enfermedad hepática. Para valorar el consumo de alcohol la historia clínica debe centrarse también en si existe abuso o dependencia. El alcoholismo se define habitualmente a partir de los patrones de comportamiento y las consecuencias del consumo de alcohol, no en función de la cantidad de alcohol ingerida. El *abuso* se define por un patrón repetitivo de consumo de alcohol que tiene efectos adversos sobre las actividades sociales, familiares, laborales o de salud del individuo. Por su parte, la *dependencia* se define como una conducta de búsqueda de alcohol, a pesar de sus efectos adversos. Muchos alcohólicos muestran tanto dependencia como abuso, y la dependencia se considera la forma más grave y avanzada de alcoholismo. Una estrategia clínicamente útil para diagnosticar dependencia y abuso de alcohol es el cuestionario CAGE (cuadro 282-2), que se recomienda aplicar en todas las historias clínicas.

Cuadro 282-2. Cuestionario CAGE[a]

Acrónimo	Pregunta
C	¿Ha sentido alguna vez la necesidad de dejar de beber (***C**ut*)?
A	¿Le han irritado (***A**nnoyed*) las críticas de las personas acerca de su modo de beber?
G	¿Se ha sentido alguna vez culpable (***G**uilty*) o mal por lo que bebe?
E	¿Ha necesitado tomar una copa al levantarse para calmar los nervios o para quitarse una resaca [para "activarse" (***E**yeopener*)]?

[a] Una respuesta afirmativa debe despertar sospechas sobre problemas con el alcohol, y más de una es clara indicación de que existe abuso o dependencia.

Los antecedentes familiares pueden ser útiles para valorar la enfermedad hepática. Las causas familiares de enfermedad hepática son enfermedad de Wilson; hemocromatosis y déficit de antitripsina α_1 (α_1AT); y enfermedades hepáticas pediátricas hereditarias más infrecuentes como colestasis intrahepática familiar, colestasis intrahepática recurrente benigna y síndrome de Alagille. La aparición de enfermedad hepática grave en la infancia o la adolescencia, con antecedentes

familiares de enfermedad hepática o trastornos neuropsiquiátricos, debe llevar a investigar una posible enfermedad de Wilson. Una historia familiar de cirrosis, diabetes o insuficiencias endocrinas, y la aparición de enfermedad hepática en la edad adulta, deben sugerir hemocromatosis y motivar la investigación del estado del hierro. En los pacientes con estudios anormales del hierro se debe hacer un genotipo del gen *HFE* para buscar las mutaciones C282Y y H63D típicas de la hemocromatosis familiar. Los antecedentes familiares de enfisema deben llevar a investigar los valores de α_1AT, y si son bajos, el fenotipo Pi.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Exploración física

La exploración física rara vez muestra signos de disfunción hepática en un paciente sin síntomas o datos de laboratorio, y pocos signos de enfermedad hepática son específicos de un diagnóstico. Por ello, la exploración física en lugar de sustituir complementa otras pruebas diagnósticas. En muchos pacientes, la exploración física es normal a menos que la enfermedad sea aguda o grave y avanzada. En cualquier caso, la exploración física es importante porque puede ser la primera prueba de insuficiencia hepática, hipertensión portal o descompensación hepática. Además, la exploración física puede revelar signos que apunten a un diagnóstico específico, un factor de riesgo o una enfermedad asociada.

Los datos físicos típicos de enfermedad hepática son ictericia, hepatomegalia, hiperestesia hepática, esplenomegalia, arañas vasculares (angiomas en araña), eritema palmar y excoriaciones. Los signos de enfermedad avanzada son pérdida de masa muscular, ascitis, edema, dilatación de las venas abdominales, hedor hepático, asterixis, confusión mental, estupor y coma. En varones con cirrosis, en particular la relacionada con el consumo de alcohol, se identifican a veces signos de hiperestrogenemia como ginecomastia, atrofia testicular y pérdida de la distribución capilar masculina.

La ictericia se aprecia mejor explorando la esclerótica del ojo bajo luz natural. En individuos de piel clara el color amarillo de la piel puede ser evidente, mientras que en los individuos de piel oscura es posible detectar la ictericia en las mucosas debajo de la lengua. La ictericia rara vez es detectable si la concentración sérica de bilirrubina es menor de 43 μmol/L (2.5 mg/100 ml), aunque sí suele serlo por debajo de este valor durante el período de recuperación (a causa de la unión a las proteínas y los tejidos de la bilirrubina conjugada).

Las arañas vasculares y el eritema plantar se producen tanto en la enfermedad hepática aguda como en la crónica, y son especialmente notables en las personas con cirrosis, aunque pueden aparecer en individuos normales y son frecuentes durante el embarazo. Los angiomas en araña son arteriolas superficiales y tortuosas y, a diferencia de las telangiectasias simples, generalmente se llenan desde el centro hacia la periferia. Ocurren sólo en brazos, cara y parte superior del torso; pueden ser pulsátiles y difíciles de detectar en individuos con piel oscura.

La hepatomegalia no es un signo muy fiable de enfermedad hepática, a causa de la variabilidad de tamaño y forma del hígado y de las dificultades físicas para valorar el tamaño hepático mediante

percusión y palpación. La hepatomegalia intensa es típica de cirrosis, enfermedad venooclusiva, metástasis o cánceres primarios de hígado y hepatitis alcohólica. La valoración cuidadosa del borde hepático también puede mostrar dureza inusual, irregularidad en su superficie o nódulos evidentes. Quizás el dato físico más fiable en la exploración sea la hiperestesia hepática. La molestia al tocar o presionar la región hepática debe investigarse cuidadosamente, comparando con percusión los dos cuadrantes superiores (derecho e izquierdo).

La esplenomegalia ocurre en muchos trastornos médicos, aunque puede ser un signo físico sutil pero importante en la enfermedad hepática. La disponibilidad actual de la ecografía (*ultrasound*, US) permite confirmar el dato físico.

Los signos de enfermedad hepática avanzada son pérdida de masa muscular y de peso, así como hepatomegalia, soplos, ascitis y edema. La ascitis se aprecia mejor al intentar detectar la matidez cambiante mediante percusión. La ecografía permite confirmar la ascitis en los casos dudosos. Los edemas periféricos pueden aparecer con o sin ascitis. En los pacientes con enfermedad hepática avanzada otros factores que contribuyen con frecuencia al edema son hipoalbuminemia, insuficiencia venosa, insuficiencia cardíaca y medicamentos.

La insuficiencia hepática se define como la aparición de signos y síntomas de encefalopatía hepática en la persona con enfermedad hepática aguda o crónica grave. El primer signo de encefalopatía puede ser sutil e inespecífico: cambios en el patrón de sueño, modificaciones de la personalidad, irritabilidad y torpeza mental. Después aparecen confusión, des- orientación, estupor y, finalmente, coma. Los datos físicos comprenden asterixis y temblor alterante en el cuerpo y la lengua. El *hedor hepático* hace referencia a un olor ligeramente dulce y amoniacal que es frecuente en los pacientes con insuficiencia hepática, en especial si existe un cortocircuito portal-venoso o sangre alrededor del hígado. Es necesario excluir otras causas de coma y confusión, principalmente desequilibrios electrolíticos, empleo de sedantes e insuficiencia respiratoria o renal. Una medida útil en la encefalopatía hepática es hacer un examen cuidadoso del estado mental y utilizar una prueba de formación de series, que consiste en una serie de 25 círculos numerados que el paciente debe conectar entre sí tan rápidamente como le sea posible con un lápiz. En condiciones normales, la prueba se realiza en 15 a 30 s y se prolonga considerablemente en pacientes con encefalopatía hepática precoz. Otras pruebas son dibujar objetos abstractos o comparar una firma con otras previas.

Otros signos de enfermedad hepática avanzada son hernia umbilical por ascitis, venas prominentes en el abdomen y la *cabeza de medusa*, que consiste en la presencia de venas colaterales que se irradian desde el ombligo como consecuencia de la recanalización de la vena umbilical. En los pacientes con cirrosis a veces se observa ensanchamiento de la presión diferencial y signos de circulación hiperdinámica como consecuencia de retención de líquido y sodio, aumento del gasto cardíaco y reducción de las resistencias periféricas. Las personas con cirrosis e hipertensión portal prolongadas son propensas a desarrollar el síndrome hepatopulmonar, definido por la tríada de hepatopatía, hipoxemia y cortocircuitos arteriovenosos pulmonares. Este síndrome se caracteriza

por platipnea y ortodesoxia, que representan dificultad para respirar y desaturación de oxígeno que, de manera paradójica, se presentan cuando el sujeto asume la posición erecta.

En la enfermedad hepática se producen diversos trastornos y cambios cutáneos. La hiperpigmentación es frecuente en las enfermedades colestáticas crónicas avanzadas, como la cirrosis biliar primaria y la colangitis esclerosante. En estos mismos trastornos, como consecuencia de la retención y los elevados valores séricos de lípidos y colesterol se producen xantelasma y xantomas del tendón. En la hemocromatosis, si los valores de hierro permanecen elevados durante un período prolongado se produce también una pigmentación gris pizarra. Las vasculitis mucocutáneas con púrpura palpable, en especial de las extremidades inferiores, son típicas de la crioglobulinemia de la hepatitis C crónica, pero también pueden ocurrir en la hepatitis B crónica.

Algunos signos físicos apuntan a enfermedades hepáticas específicas. Los anillos de Kayser-Fleischer se producen en la enfermedad de Wilson y consisten en un pigmento de cobre color dorado-marrón que se deposita en la membrana de Descemet en la periferia de la córnea; se observa mejor con lámpara de hendidura. En el hígado metastásico o en el carcinoma hepatocelular primario los síntomas de caquexia y consunción pueden ser notables, al igual que una hepatomegalia dura o un soplo hepático.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Pruebas de laboratorio

El diagnóstico de enfermedad hepática se facilita en gran medida con las pruebas sensibles y fiables de función y lesión hepáticas actualmente disponibles. En el capítulo 283 se resumen el empleo y la interpretación de estas pruebas. Una típica batería de pruebas sanguíneas utilizada como valoración inicial de enfermedad hepática es la determinación de los valores de aminotransferasas de alanina y aspartato ([*alanine aminotransferase*, ALT] y [*aspartate aminotransferase*, AST]), fosfatasa alcalina, bilirrubina directa y total, albúmina y tiempo de protrombina. El patrón de las alteraciones generalmente apunta a una enfermedad hepática hepatocelular o colestática, y ayuda a decidir si la enfermedad es aguda o crónica, y si hay cirrosis e insuficiencia hepática. Basándose en estos resultados se pueden solicitar pruebas diagnósticas adicionales. Otras pruebas de laboratorio que pueden ser útiles son determinación de glutamiltranspeptidasa gamma (*gamma-glutamyl transpeptidase*, GGT), para establecer si las elevaciones de la fosfatasa alcalina se deben a enfermedad hepática; serología de hepatitis, para definir el tipo de hepatitis vírica; y marcadores autoinmunitarios, para diagnosticar cirrosis biliar primaria (anticuerpos antimitocondrias [*antimitochondrial antibody*, AMA]), colangitis esclerosante (anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos periféricos [*peripheral antineutrophil cytoplasmic antibody*, P-ANCA]), hepatitis autoinmunitaria (anticuerpos antinucleares, antimúsculo liso y antimicrosomas hepáticos-renales). En el cuadro 282-3 se enumeran alteraciones de laboratorio y enfermedades hepáticas comunes.

Cuadro 282-3. Pruebas diagnósticas importantes en las enfermedades hepáticas más frecuentes

Enfermedad	Prueba diagnóstica
Hepatitis A	IgM anti-HAV
Hepatitis B	
Aguda	HBsAg e IgM anti-HBc
Crónica	HBsAg y HBeAg y/o DNA del HBV
Hepatitis C	Anti-HCV y RNA del HCV
Hepatitis D (delta)	HBsAg y anti-HDV
Hepatitis E	Anti-HEV
Hepatitis autoinmunitaria	ANA o SMA, valores elevados de IgG e histología compatible

Cirrosis biliar primaria	Anticuerpos antimitocondriales, valores de IgM elevados e histología compatible
Colangitis esclerosante primaria	P-ANCA, colangiografía
Enfermedad hepática inducida por fármacos	Antecedente de ingestión de fármacos
Hepatopatía alcohólica	Antecedente de consumo excesivo de alcohol e histología compatible
Esteatohepatitis no alcohólica	Datos ecográficos o de CT de hígado graso e histología compatible
Enfermedad por déficit de antitripsina α_1	Valores reducidos de antitripsina α_1, fenotipos PiZZ o PiSZ
Enfermedad de Wilson	Disminución de ceruloplasmina sérica y elevación del cobre urinario; aumento del cobre hepático
Hemocromatosis	Aumento de la saturación de hierro y la ferritina sérica; pruebas genéticas de mutaciones del gen *HFE*
Cáncer hepatocelular	Valor de fetoproteína alfa >500; masa en ecografía o CT

Nota: HAV, HBV, HCV, HDV, HEV: virus de las hepatitis A, B, C, D o E; HBsAg, antígeno de superficie de la hepatitis B; anti-HBc, anticuerpo contra antígeno central de la hepatitis B; HBeAg, antígeno e de la hepatitis B (*hepatitis B e antigen*); ANA, anticuerpos antinucleares (*antinuclear antibodies*); SMA, anticuerpos antimúsculo liso (*smooth-muscle antibody*); P-ANCA, anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos periféricos; CT, tomografía computadorizada.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Diagnóstico por imagen

Se han producido grandes avances en la visualización del hígado, aunque ningún método es suficientemente exacto para demostrar una cirrosis subyacente. Existen muchas modalidades para visualizar el hígado. Ecografía, tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT) e imágenes por resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI) son las más utilizadas, y se complementan entre sí. En general, la ecografía y la CT tienen gran sensibilidad para detectar dilataciones de las vías biliares y son las técnicas de elección para investigar al paciente en el que se sospeche una ictericia obstructiva. Ambas detectan un hígado graso, que en ambos casos aparece brillante. Los métodos de elección para visualizar el árbol biliar son la colangiopancreatografía por resonancia magnética (*magnetic resonance cholangiopancreatography*, MRCP) y la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (*endoscopic retrograde cholangiopancreatography*, ERCP). El primero posee algunas ventajas en relación con el segundo; no necesita medio de contraste ni aplicación de radiación ionizante, las imágenes se generan con mayor rapidez, depende menos de los operadores, y no conlleva el peligro de pancreatitis. La MRCP es mejor que la US y la CT para detectar coledocolitiasis, aunque es menos específica. Es útil en el diagnóstico de obstrucción de conductos biliares y anormalidades congénitas de dichas vías, pero la ERCP es más útil para valorar las lesiones de la ampolla de Vater y la colangitis esclerosante primaria. La ERCP permite visualizar la ampolla y el colédoco y obtener muestras de biopsia en forma directa, y también practicar ecografía intraductal. Asimismo permite realizar diversas técnicas terapéuticas en pacientes con ictericia obstructiva, como esfinterotomía, extracción de cálculos y colocación de catéteres nasobiliares y endoprótesis biliares. La ecografía Doppler y la MRI se utilizan para estudiar la vascularización y la hemodinámica hepática, así como para vigilar las derivaciones vasculares colocadas con técnicas quirúrgicas o radiológicas, como las derivaciones portosistémicas intrahepáticas transyugulares. La CT y la MRI están indicadas para identificar y evaluar masas hepáticas, estadificar tumores hepáticos y hacer el estudio preoperatorio. Con respecto a las masas, la sensibilidad de las técnicas radiológicas sigue incrementándose; por desgracia, su especificidad sigue siendo un problema, y con frecuencia se necesitan dos o más estudios antes de poder establecer un diagnóstico. Finalmente, las técnicas de radiología intervencionista permiten realizar biopsias de lesiones solitarias, introducir drenajes en los abscesos hepáticos y crear derivaciones vasculares en pacientes con hipertensión portal. La elección de la técnica depende de factores como su disponibilidad, su coste y la experiencia del radiólogo con cada una de ellas.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

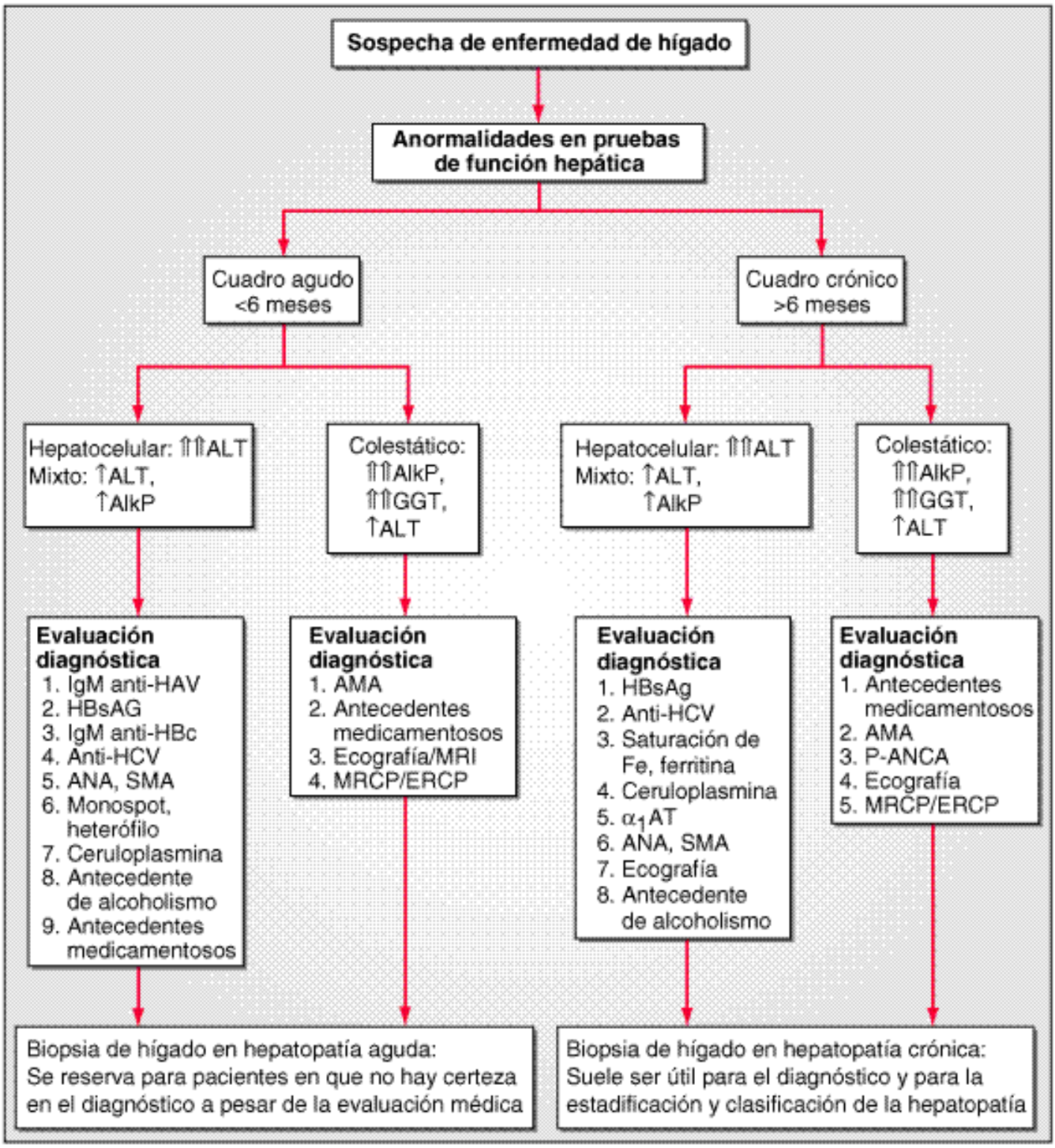
Biopsia hepática

La biopsia hepática sigue siendo el estándar en la evaluación de los pacientes con enfermedad hepática, en particular con hepatopatías crónicas. En casos seleccionados, la biopsia hepática es necesaria para establecer el diagnóstico, pero habitualmente es más útil para valorar la gravedad (grado) y el estadio de la lesión hepática, predecir el pronóstico y supervisar la respuesta al tratamiento.

Diagnóstico de hepatopatía

Las causas principales de hepatopatía y los signos diagnósticos claves se delinean en el cuadro 282-3, y el algoritmo para evaluar a la persona en que se sospecha la enfermedad de hígado, en la figura 282-1. En capítulos ulteriores se exponen puntos específicos del diagnóstico. Las causas más frecuentes de enfermedad hepática aguda son hepatitis víricas (en particular las hepatitis A, B y C), lesiones inducidas por fármacos, colangitis y hepatopatía alcohólica. La biopsia hepática no suele ser necesaria para diagnosticar y tratar las enfermedades hepáticas agudas, con la excepción de las situaciones en que el diagnóstico sigue sin aclararse a pesar de una investigación clínica y de laboratorio exhaustiva. La biopsia hepática puede ser útil para el diagnóstico de las enfermedades inducidas por fármacos y para diagnosticar la hepatitis alcohólica aguda.

FIGURA 282-1.



Algoritmo para evaluar pruebas anormales de función hepática. En caso de sospechar hepatopatía, una estrategia adecuada para la evaluación sería la práctica inicial de las pruebas ordinarias de función hepática como mediciones de bilirrubina, albúmina, aminotransferasa de alanina (ALT), aminotransferasa de aspartato (AST) y fosfatasa alcalina (*alkaline phosphatase,* AlkP). Los resultados obtenidos (complementados a veces por la medición de la glutamiltranspeptidasa gamma; GGT) determinarán si el perfil de las anormalidades es hepatocelular, colestático o mixto. Además, la duración de los síntomas o las anormalidades indicará si la enfermedad es aguda o crónica. Si el cuadro es agudo y si los datos de anamnesis, métodos de laboratorio y estudios imagenológicos no orientan en el diagnóstico, convendrá practicar biopsia de hígado para definir el diagnóstico. Si la enfermedad es crónica, la biopsia de hígado será útil no sólo para el diagnóstico, sino para estadificar la actividad y el estado de evolución de la enfermedad. Esta estrategia se aplica en gran medida a personas sin deficiencias inmunitarias. En caso de pacientes infectados de VIH o después de trasplante de médula ósea u órgano sólido, entre las evaluaciones diagnósticas se incluirá la búsqueda de infecciones por agentes oportunistas (adenovirus, citomegalovirus, coccidioidomicosis y otros) y también cuadros vasculares inmunitarios (enfermedad

venooclusiva, enfermedad de rechazo inverso e injerto contra hospedador). HAV, HCV: virus de hepatitis A o C; HBsAg, antígeno de superficie de hepatitis B; antiHBc, anticuerpos contra el antígeno central de la hepatitis B; ANA, anticuerpos antinucleares; SMA, anticuerpo contra músculo de fibra lisa; MRI, resonancia magnética; MRCP, colangiopancreatografía por resonancia magnética; ERCP, colangiopancreatografía retrógrada endoscópica; α_1AT, antitripsina α_1; AMA, anticuerpo antimitocondria (*antimitochondrial antibody*); P-ANCA, anticuerpo citoplásmico antineutrófilo periférico.

Las causas más frecuentes de enfermedad hepática crónica en orden de frecuencia son hepatitis C crónica, hepatopatía alcohólica, esteatohepatitis no alcohólica, hepatitis B crónica, hepatitis autoinmunitaria, colangitis esclerosante, cirrosis biliar primaria, hemocromatosis y enfermedad de Wilson. No se han establecido criterios diagnósticos estrictos para la mayoría de las enfermedades hepáticas, aunque la biopsia es importante para establecer el diagnóstico de hepatitis autoinmunitarias, cirrosis biliar primaria, esteatohepatitis alcohólica y no alcohólica y enfermedad de Wilson (con un valor hepático cuantitativo de cobre).

Determinación del grado y estadificación de la enfermedad hepática

El grado hace referencia a la valoración de la gravedad o actividad de la enfermedad hepática, dividiéndola en aguda o crónica, activa o inactiva, y leve, moderada o grave. La biopsia hepática es el método más exacto para valorar la gravedad, particularmente en la hepatopatía crónica. Se han utilizado los valores séricos de aminotransferasas como una forma conveniente y no invasora de vigilar la actividad de la enfermedad, pero no siempre reflejan de manera confiable su gravedad. Por ello, un valor sérico normal de aminotransferasas en pacientes con antígeno de superficie de hepatitis B (*hepatitis B surface antigen*, HBsAg) en suero puede indicar el estado de portador inactivo del HBsAg o reflejar una hepatitis B crónica leve o una hepatitis B con actividad fluctuante. Las pruebas serológicas para el antígeno e de la hepatitis B y para el DNA del virus de la hepatitis B pueden ayudar a aclarar estos diferentes patrones, aunque estos marcadores también pueden fluctuar y cambiar con el tiempo. De modo similar, en la hepatitis C crónica las aminotransferasas séricas pueden ser normales a pesar de que exista una actividad moderada de la enfermedad. Finalmente, tanto en la esteatohepatitis alcohólica como en la no alcohólica, las aminotransferasas son poco fiables como reflejo de la gravedad. En estos trastornos la biopsia hepática es útil como guía del tratamiento y las recomendaciones terapéuticas, particularmente si el tratamiento es difícil, prolongado y costoso, como sucede en el caso de las hepatitis víricas crónicas. Existen diversas escalas numéricas bien verificadas para graduar la actividad de la hepatopatía crónica; las más utilizadas son el índice de actividad histológica y la escala histológica de Ishak.

La biopsia hepática es también el método más exacto para valorar el estadio de la enfermedad como precoz o avanzada, precirrótica y cirrótica. La estadificación es aplicable principalmente a las enfermedades hepáticas crónicas, en las que es posible el avance a cirrosis y enfermedad hepática terminal, que pueden tardar años o decenios en desarrollarse. Las características clínicas, los estudios bioquímicos y las técnicas de imagen son útiles para determinar el estadio, pero en general sólo son anormales en los estadios intermedios o finales de la cirrosis. Los métodos no invasores

que sugieren la presencia de fibrosis avanzada incluyen elevaciones pequeñas de la bilirrubina; prolongación del tiempo de protrombina; disminuciones leves de la albúmina sérica, y trombocitopenia moderada (que suele ser el primer signo que denota el agravamiento de la fibrosis). La cirrosis en sus etapas iniciales suele detectarse sólo por biopsia de hígado. Para evaluar el estadio de la enfermedad, el grado de fibrosis suele usarse como un índice cuantitativo. Dicho grado suele clasificarse en 0 a 4+ (índice de actividad histológica) o 0 a 6+ (escala de Ishak). La estadificación es importante en mayor medida para el pronóstico y para orientar el tratamiento de las complicaciones. Los pacientes con cirrosis son candidatos para métodos de cribado y vigilancia en busca de varices esofágicas y carcinoma hepatocelular. Los que no tienen cirrosis avanzada no necesitan someterse a cribado.

La cirrosis también se puede estadificar desde el punto de vista clínico. Un sistema fiable es la clasificación modificada de Child-Pugh, que consiste en un sistema de puntuación de 5 a 15: puntuaciones de 5 y 6 corresponden a la clase A de Child-Pugh ("cirrosis compensada"), las puntuaciones de 7 a 9 indican clase B, y las puntuaciones de 10 a 15, clase C (cuadro 282-4). Este sistema de puntuación inicialmente se diseñó para estratificar a los pacientes en grupos de riesgo antes de someterlos a cirugía descompresiva portal. El sistema de puntuación de Child-Pugh es un método pronóstico razonablemente fiable de supervivencia en muchas enfermedades hepáticas y predice la probabilidad de complicaciones graves de la cirrosis, como hemorragias por varices y peritonitis bacteriana espontánea. Se le utilizó para evaluar el pronóstico en la cirrosis y como criterio estándar para clasificar al paciente como candidato para trasplante de hígado (clase B, Child-Pugh). En fechas recientes ha sido sustituido por el modelo de hepatopatía en etapa terminal (*model for end-stage liver disease*, MELD), que permite valorar la necesidad de trasplante hepático. La puntuación MELD es un sistema obtenido en forma prospectiva cuya finalidad es anticipar el pronóstico de individuos con hepatopatía e hipertensión portal. Se calcula a partir de tres variables obtenidas por métodos no invasores: el tiempo de protrombina expresado como razón normalizada internacional (*international normalized ratio*, INR), y la bilirrubina y la creatinina séricas. El MELD constituye un procedimiento más objetivo para evaluar la intensidad de la enfermedad, tiene menor variación interinstitucional que la puntuación de Child-Pugh, y presenta un intervalo más amplio de valores. Se le utiliza actualmente para definir las prioridades en la lista de espera de trasplante de hígado en Estados Unidos.

Cuadro 282-4. Clasificación de Child-Pugh de la cirrosis

Factor	Unidades	1	2	3
Bilirrubina sérica	µmol/L	<34	34-51	>51
	mg/100 ml	<2.0	2.0-3.0	>3.0
Albúmina sérica	g/L	>35	30-35	<30
	g/100 ml	>3.5	3.0-3.5	<3.0
Tiempo de protrombina	INR prolongada al segundo	0-4	4-6	>6
		<1.7	1.7-2.3	>2.3
Ascitis		Ninguna	Control fácil	Control inadecuado
Encefalopatía de origen hepático		Ninguna	Mínima	Fase avanzada

Nota: La puntuación de Child-Pugh se calcula sumando las puntuaciones de los cinco factores, y varía de 5 a 15 puntos. La clase de Child-Pugh es A (puntuación de 5 a 6); B (7 a 9), o C (10 o más). La descompensación denota la presencia de cirrosis con una puntuación de 7 o más de Child-Pugh (clase B). Este nivel ha sido el criterio aceptado para incluir al paciente en la lista de espera de trasplante de hígado.

Así, la biopsia hepática es útil no sólo para establecer el diagnóstico, sino también para planificar el tratamiento de las enfermedades hepáticas crónicas y para determinar el pronóstico. Dado que la biopsia hepática es una técnica invasora y no carente de complicaciones, sólo debe realizarse cuando vaya a contribuir al tratamiento y a la toma de decisiones terapéuticas.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Aspectos inespecíficos en el tratamiento de individuos con hepatopatía

En capítulos ulteriores se consideran aspectos específicos del tratamiento de formas diferentes de enfermedad aguda o crónica del hígado, pero algunos puntos son aplicables por igual a cualquier individuo con hepatopatía; comprenden orientación en cuanto al consumo de bebidas alcohólicas, medicamentos, vacunas y vigilancia en busca de las complicaciones de la hepatopatía. La persona con hepatopatía debe consumir muy poco o nada de alcohol. Todos los individuos cuya hepatopatía fue causada por el alcohol, cirróticos y pacientes que reciben terapia a base de interferón contra hepatitis B o C deben ser instados a abstenerse del consumo de bebidas alcohólicas. En lo que se refiere a vacunaciones, todo individuo con enfermedad del hígado debe recibir la vacuna contra hepatitis A, y los que presenten factores de riesgo, la vacuna contra hepatitis B. También hay que instar a que se apliquen vacunas contra influenza y neumococos. Las personas con hepatopatía deben tener gran cuidado en el uso de cualquier medicamento, salvo los más necesarios. Los efectos tóxicos farmacoinducidos en el hígado pueden simular muchas formas de hepatopatía y originar exacerbaciones de hepatitis y cirrosis crónicas; hay que sospechar el efecto de fármacos en cualquier situación en que se desconozca el origen de la exacerbación. Por último, hay que considerar la práctica de vigilancia en busca de complicaciones de la hepatopatía crónica, como hemorragia de varices y carcinoma hepatocelular. En los cirróticos está justificada la realización de endoscopia de zona alta de las vías digestivas para valorar la presencia de varices, y recibirán por largo tiempo betabloqueadores en caso que se detecten varices de grueso calibre. En los cirróticos también se justifica el cribado y la vigilancia a largo plazo para detectar la aparición de carcinoma hepatocelular. No se ha definido el régimen óptimo de tal vigilancia, pero una estrategia adecuada es practicar ecografía del hígado a intervalos de seis a 12 meses.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Bacon BR, Di Bisceglie AM (eds): *Liver Disease: Diagnosis and Management*. Philadelphia, Churchill Livingstone, 1999

Bellentani S et al: Prevalence of chronic liver disease in the general population of Northern Italy: The Dionysos Study. Hepatology 20:1442, 1994 [PMID: 7982643]

Bennett WF et al: Review of hepatic imaging and a problem-oriented approach to liver masses. Hepatology 12:761, 1990 [PMID: 2210679]

Desmet VJ et al: Classification of chronic hepatitis: Diagnosis, grading and staging. Hepatology 19:1513, 1994 [PMID: 8188183]

Ewing JA: Detecting alcoholism, the CAGE questionnaire. JAMA 252:1905, 1984 [PMID: 6471323]

Ishak K et al: Histological grading and staging of chronic hepatitis. J Hepatol 22:696, 1995 [PMID: 7560864]

Kamath PS et al: A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. Hepatology 33:464, 2001 [PMID: 11172350]

Schiff ER et al (eds): *Schiff's Diseases of the Liver,* 9th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2002

Zakim D, Boyer TD (eds): *Hepatology: A Textbook of Liver Disease,* 4th ed. Philadelphia, Saunders, 2003

Zimmerman HJ: *Hepatotoxicity: The Adverse Effects of Drugs and Other Chemicals on the Liver*, 2d ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 1999

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Estudio de la función hepática: introducción

Diversas pruebas bioquímicas son útiles para estudiar y tratar a los pacientes con alteración de la función hepática. Estas pruebas pueden utilizarse para: 1) detectar la presencia de enfermedad hepática; 2) distinguir entre los distintos tipos de trastornos del hígado; 3) valorar la magnitud de una lesión hepática conocida, y 4) vigilar la respuesta al tratamiento.

Las pruebas hepáticas tienen sus limitaciones. Pueden ser normales en los pacientes con enfermedades hepáticas graves y anormales en los pacientes con trastornos que no afectan el hígado. Rara vez sugieren un diagnóstico específico; en lugar de ello, hacen pensar en un grupo general de enfermedades hepáticas, como la hepatocelular o la colestática, lo cual sirve para dirigir estudios posteriores.

El hígado lleva a cabo miles de funciones bioquímicas, aunque la mayoría no pueden ser fácilmente medidas con las pruebas sanguíneas. Por tanto, las pruebas de laboratorio tan sólo miden un número limitado de estas funciones. De hecho, muchas de estas pruebas, como las de aminotransferasas o la de fosfatasa alcalina, no miden la función hepática en absoluto, sino que detectan la presencia de lesión celular hepática o interferencias en el flujo biliar. Por ello, no existe ninguna prueba que permita al médico valorar con exactitud la capacidad funcional total del hígado.

Para incrementar tanto la sensibilidad como la especificidad de las pruebas de laboratorio de detección de enfermedad hepática es preferible utilizarlas como una batería. Las más utilizadas en la práctica clínica son las pruebas de bilirrubina, aminotransferasas, fosfatasa alcalina, albúmina y tiempo de protrombina. Cuando más de una de estas pruebas es anormal, o cuando la alteración persiste en determinaciones seriadas, la probabilidad de que exista una enfermedad hepática es alta. Si todos los resultados son normales, la probabilidad de haber pasado por alto una enfermedad hepática oculta es baja.

Al estudiar a un paciente con un trastorno hepático es útil agrupar estas pruebas en categorías generales. A continuación se presenta la clasificación que desde nuestro punto de vista resulta más útil.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.



McGraw-Hill
HARRISONONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

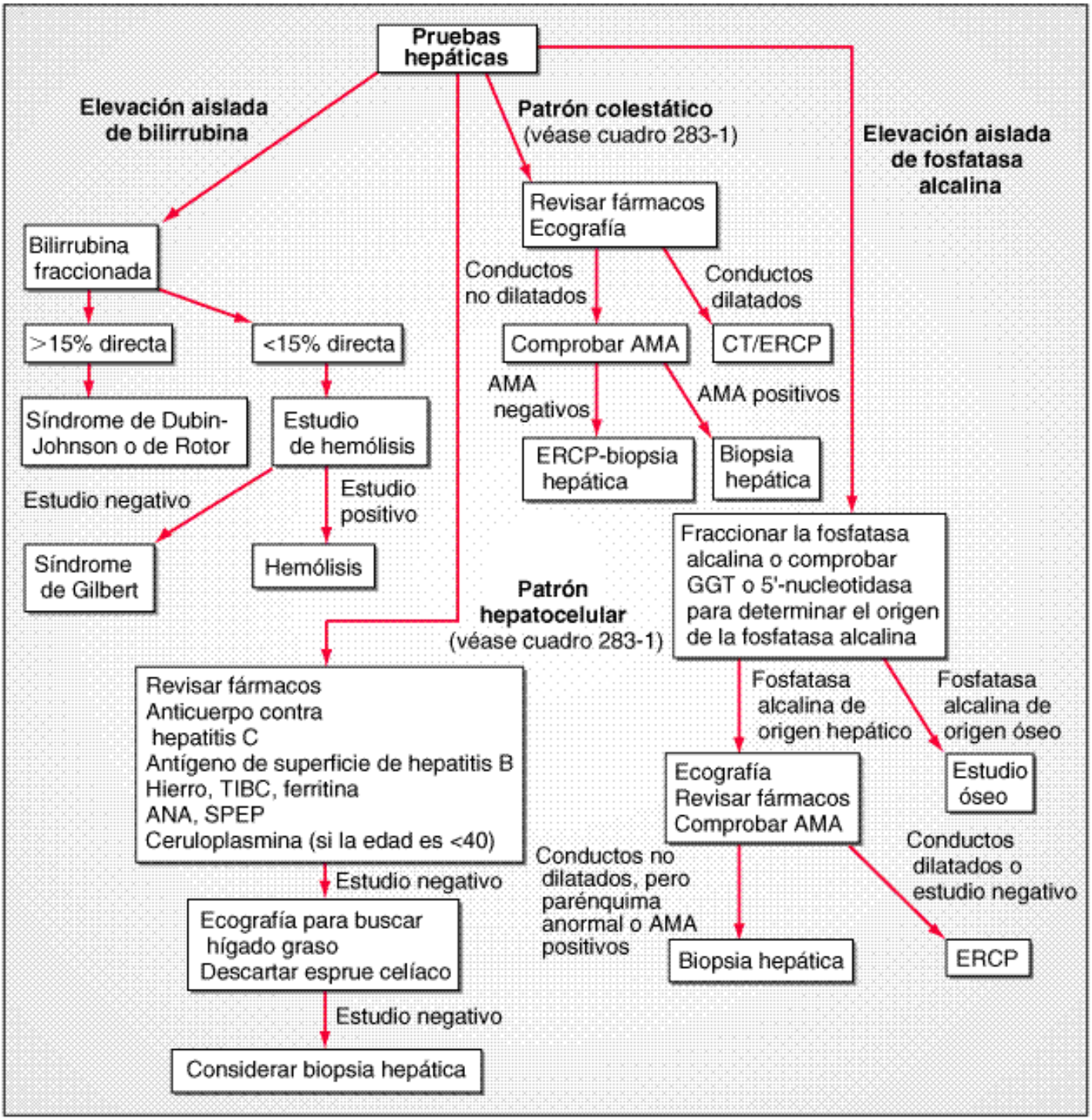
Pruebas basadas en las funciones de destoxificación y excretoria

Bilirrubina sérica

(véase también cap. 38) La bilirrubina, un producto de la rotura del anillo de porfirina de las proteínas que contienen hemo, se encuentra en la sangre en forma de dos fracciones, conjugada y no conjugada. La fracción no conjugada, también conocida como *fracción indirecta*, es insoluble en agua y se une a la albúmina en sangre. La fracción de bilirrubina conjugada (directa) es hidrosoluble, y por tanto puede ser eliminada por el riñón. Cuando se mide con el método original de van den Bergh, la cifra de bilirrubina sérica total normal es inferior a 17 μmol/L (1 mg/100 ml). Hasta 30%, o 5.1 μmol/L (0.3 mg/100 ml) de la bilirrubina total es directa (o conjugada).

El aumento de la fracción no conjugada de la bilirrubina rara vez se debe a una enfermedad hepática. Una elevación aislada puede observarse principalmente en los trastornos hemolíticos y en algunas enfermedades genéticas, como los síndromes de Gilbert y Crigler-Najjar (cap. 38). La hiperbilirrubinemia no conjugada aislada (bilirrubina elevada, aunque por debajo de 15% de la directa) debe llevar a investigar la presencia de hemólisis (fig. 283-1). En ausencia de ésta, una hiperbilirrubinemia no conjugada aislada puede atribuirse a síndrome de Gilbert y no se necesitan más estudios.

FIGURA 283-1.



Algoritmo para la evaluación de resultados crónicamente anormales de pruebas hepáticas. ERCP, colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (*endoscopic retrograde cholangiopancreatography*); CT, tomografía computadorizada (*computed tomography*); AMA, anticuerpos antimitocondriales (*antimitochondrial antibody*); ANA, anticuerpos antinucleares (*antinuclear antibodies*); SPEP, electroforesis de proteínas séricas (*serum protein electrophoresis*); TIBC, capacidad total de captación de hierro (*total iron-binding capacity*); GGT, glutamiltranspeptidasa gamma.

Por el contrario, la hiperbilirrubinemia conjugada casi siempre implica enfermedad hepática o de las vías biliares. El paso limitante de la velocidad en el metabolismo de la bilirrubina no es la conjugación, sino el transporte de la bilirrubina conjugada a los canalículos biliares. De este modo, el aumento de la fracción conjugada puede verse en cualquier tipo de enfermedad hepática. En la mayoría de ellas se elevan tanto la fracción conjugada como la no conjugada. Excepto cuando existe hiperbilirrubinemia no conjugada pura, el fraccionamiento de la bilirrubina rara vez es útil para determinar la causa de la ictericia.

Bilirrubina urinaria

La bilirrubina no conjugada se une siempre a la albúmina en suero y no es filtrada por el riñón. Por tanto, cualquier cantidad de bilirrubina que aparezca en la orina es conjugada; su presencia implica que existe enfermedad hepática. Una prueba de orina con tira reactiva teóricamente puede aportar la misma información que el fraccionamiento de la bilirrubina sérica. Esta prueba tiene exactitud del 100%. Las fenotiazinas pueden dar una lectura falsa positiva en la prueba con comprimidos Ictotest.

Amoníaco sanguíneo

El amoníaco es producido por el organismo durante el metabolismo normal de las proteínas, y también por las bacterias intestinales, principalmente las del colon. El hígado es esencial para destoxificar el amoníaco y convertirlo en urea, que se elimina por los riñones. El músculo estriado también participa en la destoxificación del amoníaco, que se combina con ácido glutámico para formar glutamina. Los pacientes con enfermedad hepática avanzada por lo general tienen pérdida de masa muscular, lo que probablemente contribuye a su hiperamoniemia. Algunos médicos utilizan el amoníaco sanguíneo para detectar la presencia de encefalopatía o para vigilar la función sintética hepática, aunque su empleo para cualesquiera de estas indicaciones plantea algunos problemas. Apenas hay correlación entre la presencia o el grado de encefalopatía aguda y la elevación del amoníaco sanguíneo; ocasionalmente es útil para identificar hepatopatía oculta en pacientes con trastornos del estado mental. También hay poca correlación entre el amoníaco sérico en sangre y la función hepática. El amoníaco puede estar elevado en los pacientes con hipertensión portal grave y cortocircuitos portales que evitan el hígado, incluso con una función hepática normal o casi normal.

Enzimas séricas

El hígado contiene miles de enzimas, algunas de las cuales están presentes en el suero en concentraciones muy bajas. Estas enzimas no tienen una función conocida en el suero y se comportan como otras proteínas séricas. Están distribuidas en el plasma y en el líquido intersticial y presentan vidas medias características, generalmente medidas en días. Se sabe muy poco sobre el catabolismo de las enzimas séricas, aunque tal vez sean eliminadas por las células del sistema reticuloendotelial. La elevación de la actividad de una enzima determinada en el suero se considera principalmente un reflejo del incremento de su velocidad de entrada en el suero desde las células hepáticas dañadas.

Las pruebas de enzimas hepáticas se pueden agrupar en tres grupos: 1) enzimas cuya elevación sérica refleja lesión de los hepatocitos; 2) enzimas cuya elevación sérica refleja colestasis, y 3) enzimas que no siguen con exactitud ninguno de estos patrones.

Enzimas que reflejan daño de los hepatocitos

Las aminotransferasas (transaminasas) son indicadores sensibles de lesión de la célula hepática y son los más útiles para detectar enfermedades hepatocelulares agudas, como las hepatitis. Éstas son la aminotransferasa de aspartato (*aspartate aminotransferase*, AST) y la aminotransferasa de alanina (*alanine aminotransferase*, ALT). La AST se encuentra en hígado, músculo cardíaco, músculo esquelético, riñones, cerebro, páncreas, pulmones, leucocitos y eritrocitos, en orden decreciente de concentración. Por su parte, la ALT se localiza principalmente en el hígado. Las aminotransferasas suelen estar

presentes en el suero en bajas concentraciones. Estas enzimas son liberadas a la sangre en mayores cantidades cuando se lesiona la membrana de la célula hepática, provocando aumento de su permeabilidad. No es necesario que se produzca necrosis de las células hepáticas para que se liberen las aminotransferasas, por lo que existe poca correlación entre el grado de lesión hepática celular y el valor de aminotransferasas. Por ello, su elevación absoluta no tiene significado pronóstico en los trastornos hepatocelulares agudos.

Cualquier tipo de lesión celular hepática puede producir elevaciones ligeras de las aminotransferasas séricas. Valores de hasta 300 U/L son inespecíficos y pueden aparecer en cualquier trastorno hepático. Las elevaciones intensas (es decir, por encima de 1 000 U/L) se producen casi exclusivamente en los trastornos asociados a lesión hepatocelular extensa, como: 1) hepatitis víricas, 2) lesión hepática isquémica (hipotensión prolongada o insuficiencia cardíaca aguda) o 3) lesiones hepáticas inducidas por toxinas o fármacos.

El patrón de elevación de las aminotransferasas puede ser útil desde el punto de vista diagnóstico. En la mayoría de los trastornos hepatocelulares agudos la ALT es más alta o igual que la AST. Una relación AST:ALT >2:1 es sugerente, mientras que una >3:1 hace muy probable una hepatopatía alcohólica. La AST rara vez supera las 300 U/L en la hepatopatía alcohólica, mientras que la ALT con frecuencia es normal. Un valor bajo de ALT en suero se debe al déficit de fosfato de piridoxal inducido por el alcohol.

En la ictericia obstructiva las aminotransferasas no suelen estar muy elevadas. Una excepción notable ocurre durante la fase aguda de la obstrucción biliar provocada por el paso de un cálculo al colédoco. En esta situación, las aminotransferasas pueden elevarse brevemente hasta las 1 000 a 2 000 U/L. Sin embargo, estos valores disminuyen con rapidez y las pruebas de función hepática evolucionan hacia un patrón de colestasis.

Enzimas que reflejan colestasis

En la colestasis, las actividades de las enzimas fosfatasa alcalina, 5'-nucleotidasa y glutamiltranspeptidasa gamma (*gamma glutamyl transpeptidase*, GGT) suelen estar elevadas. Las dos primeras se encuentran en la membrana canalicular biliar de los hepatocitos o cerca de ella, mientras que la GGT se localiza en el retículo endotelial y en las células epiteliales de los conductos biliares. Como reflejo de su localización más difusa en el hígado, la elevación sérica de la GGT es menos específica de colestasis que la de las otras dos enzimas. Algunos han recomendado el empleo de la GGT para identificar a los pacientes que beben alcohol de manera oculta. Su falta de especificidad hace que su aplicación en este contexto sea dudosa.

La fosfatasa alcalina sérica normal está formada por muchas isoenzimas distintas procedentes de hígado, hueso, placenta y, menos a menudo, intestino delgado. Los pacientes de más de 60 años pueden tener una elevación leve de la fosfatasa alcalina (una a 1.5 veces el valor normal), mientras que los individuos con los grupos sanguíneos O y B a veces presentan elevaciones de la fosfatasa alcalina sérica después de ingerir una comida grasosa a causa del paso de la fosfatasa alcalina intestinal a la sangre. También está elevada de manera no patológica en los niños y adolescentes en crecimiento óseo rápido, y en la última etapa de los embarazos normales a causa del influjo de fosfatasa alcalina placentaria.

La elevación de la fosfatasa alcalina de origen hepático no es totalmente específica de colestasis, y un

incremento inferior a tres veces el valor normal puede observarse en casi cualquier tipo de enfermedad hepática. Las elevaciones superiores a cuatro veces el valor normal se producen principalmente en los pacientes con trastornos hepáticos colestáticos; enfermedades hepáticas infiltrativas, como el cáncer; y trastornos óseos caracterizados por un rápido recambio de hueso (p. ej., enfermedad de Paget). En las enfermedades óseas la elevación se debe a aumento de las isoenzimas óseas. En las enfermedades hepáticas la elevación casi siempre es secundaria al aumento de la isoenzima hepática.

Si una fosfatasa alcalina sérica elevada es el único dato anormal en una persona aparentemente sana, o si el grado de elevación es mayor de lo esperado por el contexto clínico, es útil identificar el origen de la isoenzima elevada (fig. 283-1). Este problema se puede abordar de diversas formas. En primer lugar, la más precisa es el fraccionamiento de la fosfatasa alcalina mediante electroforesis. La segunda estrategia se basa en la observación de que las fosfatasas alcalinas de los distintos tejidos difieren en cuanto a su sensibilidad a la inactivación por calor. El dato de una fosfatasa alcalina sérica elevada en un paciente con una fracción estable al calor es muy sugerente de que el origen es placentario o tumoral. La vulnerabilidad a la inactivación por calor se incrementa de manera progresiva en las fosfatasas alcalinas de origen intestinal, hepático y óseo; esta última es la más sensible. El tercer método, que es además el que tiene sustento más sólido y el más extendido, consiste en medir la 5'-nucleotidasa o la GGT en suero. Estas enzimas rara vez se elevan en otros trastornos que no sean las enfermedades hepáticas.

En ausencia de ictericia o aminotransferasas elevadas, un incremento de la fosfatasa alcalina de origen hepático con frecuencia sugiere colestasis temprana y, con menor frecuencia, infiltración hepática por tumor o granulomas. Otros trastornos que causan elevaciones aisladas de la fosfatasa alcalina son enfermedad de Hodgkin, diabetes, hipertiroidismo, insuficiencia cardíaca congestiva y enfermedad inflamatoria intestinal.

El valor sérico de fosfatasa alcalina no es útil para distinguir entre la colestasis intrahepática y la extrahepática. Esencialmente no hay diferencias entre los valores que se encuentran en la ictericia obstructiva producida por cáncer, un cálculo en el colédoco, colangitis esclerosante o estenosis del conducto biliar. Los valores se elevan de manera similar en los pacientes con colestasis intrahepática producida por hepatitis secundaria a fármacos, cirrosis biliar primaria, rechazo de trasplante hepático, y, más raramente, esteatonecrosis inducida por alcohol. Los valores también están muy elevados en los trastornos hepatobiliares que se observan en los pacientes con SIDA (p. ej., colangiopatía del SIDA a causa de citomegalovirus o infección por criptosporidiosis y tuberculosis con afección hepática).

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Pruebas que miden la función biosintética del hígado

Albúmina sérica

La albúmina sérica se sintetiza casi exclusivamente en los hepatocitos. Es una proteína con vida media larga, de 15 a 20 días, y se degrada alrededor de 4% por día. Dado su lento recambio, la albúmina sérica no es un buen indicador de disfunción hepática aguda o leve; en los trastornos hepáticos agudos, como las hepatitis víricas, en la hepatotoxicidad producida por fármacos y en la ictericia obstructiva se observan cambios mínimos de la albúmina sérica. En la hepatitis, los valores de albúmina por debajo de 3 g/100 ml deben hacer pensar en la posibilidad de hepatopatía crónica. La hipoalbuminemia es más frecuente en los trastornos hepáticos crónicos, como la cirrosis, y por lo común refleja lesión hepática grave y descenso de la síntesis de albúmina. La excepción la constituyen los pacientes con ascitis, en quienes la síntesis puede ser normal o incluso estar elevada, pero los valores son bajos a causa del incremento del volumen de distribución. Sin embargo, la hipoalbuminemia no es específica de enfermedad hepática y puede producirse en la malnutrición proteínica de cualquier causa, así como en las enteropatías con pérdida de proteínas, el síndrome nefrótico y las infecciones crónicas que se asocian a incrementos prolongados de la interleucina 1 o el factor de necrosis tumoral en suero, que inhiben la síntesis de albúmina. La albúmina sérica no debe utilizarse como prueba de cribado en los pacientes en que no se sospecha enfermedad hepática. Un estudio clínico médico general de pacientes consecutivos en los que no había indicaciones para medir la albúmina sérica determinó que mientras 12% tenían pruebas anormales, tan sólo se encontraron datos de importancia clínica en 0.4% de los casos.

Globulinas séricas

Las globulinas del suero son un grupo de proteínas formadas por globulinas gamma (inmunoglobulinas), producidas por los linfocitos B, y por globulinas alfa y beta, producidas principalmente en los hepatocitos. Las gammaglobulinas están elevadas en las enfermedades hepáticas crónicas, como hepatitis crónica y cirrosis. En ésta el incremento de la concentración sérica de gammaglobulina se debe a un aumento de la síntesis de anticuerpos, algunos de los cuales están dirigidos contra las bacterias intestinales. Esto se debe a que el hígado cirrótico es incapaz de eliminar los antígenos bacterianos que normalmente alcanzan el hígado a través de la circulación hepática.

Los incrementos en la concentración de isotipos específicos de gammaglobulinas con frecuencia son

útiles para detectar determinadas enfermedades hepáticas crónicas. Las elevaciones policlonales difusas de IgG son frecuentes en la hepatitis autoinmunitaria; los incrementos superiores al 100% deben alertar al médico sobre esta posibilidad. El incremento de los valores de IgM es frecuente en la cirrosis biliar primaria, mientras que la IgA se eleva en la enfermedad hepática alcohólica.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Factores de la coagulación

Excepto por el factor VIII, los factores de la coagulación se producen exclusivamente en los hepatocitos. Sus vidas medias séricas son mucho más cortas que las de la albúmina, pues oscilan entre las 6 h del factor VII y los cinco días del fibrinógeno. A causa de este rápido recambio, la determinación de los factores de la coagulación es la mejor técnica individual para medir la función de la síntesis hepática, y resulta útil tanto para establecer el diagnóstico como para determinar el pronóstico de las enfermedades hepáticas parenquimatosas agudas. Para este propósito es útil la determinación del *tiempo de protrombina sérico*, que mide en conjunto los factores II, V, VII y X. La biosíntesis de los factores II, VII, IX y X depende de la vitamina K. El tiempo de protrombina puede estar elevado en la hepatitis y en la cirrosis, al igual que en los trastornos que provocan un déficit de vitamina K, como la ictericia obstructiva o la malabsorción de grasas de cualquier causa. En las hepatitis víricas agudas y en otras enfermedades hepáticas agudas y crónicas, una prolongación considerable del tiempo de protrombina (superior a 5 s por encima del testigo) que no se corrige con la administración parenteral de vitamina K es un signo de mal pronóstico.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Otras pruebas diagnósticas

Aunque las pruebas pueden guiar al médico hacia un determinado grupo de enfermedades hepáticas, para realizar el diagnóstico correcto son necesarias otras pruebas radiológicas y de otro tipo, como se muestra en la figura 283-1. A continuación se revisan las pruebas más utilizadas.

Biopsia hepática percutánea

La biopsia percutánea del hígado es una técnica segura que se puede realizar fácilmente a la cabecera del paciente con anestesia local. La biopsia del hígado tiene utilidad demostrada en las siguientes situaciones: 1) enfermedad hepatocelular de causa incierta; 2) hepatitis prolongada con posibilidad de transformación en hepatitis crónica activa; 3) hepatomegalia no explicada; 4) esplenomegalia no explicada; 5) defectos de llenado hepático en las técnicas radiológicas; 6) fiebre de origen desconocido, y 7) estadificación del linfoma maligno. La biopsia hepática es más exacta en los trastornos que producen cambios difusos en todo el hígado, y es susceptible de errores de muestreo en los trastornos infiltrativos focales, como las metástasis hepáticas. La biopsia hepática no debe ser la primera técnica diagnóstica en el estudio de la colestasis. Primero es necesario valorar la situación del árbol biliar en busca de signos de absorción.

Ecografía

La ecografía es la primera prueba que debe utilizarse en los pacientes en que se sospeche colestasis con base en las pruebas hepáticas, en busca de dilatación de vías biliares intrahepáticas o extrahepáticas o de cálculos. Además, esta técnica revela lesiones ocupantes de espacio dentro del hígado, permite al médico distinguir entre lesiones quísticas y masas sólidas, y facilita la realización de biopsias percutáneas. La ecografía con Doppler permite determinar la permeabilidad de la vena porta, la arteria hepática y las venas hepáticas, así como la dirección del flujo sanguíneo. Es la primera prueba que se debe realizar en los pacientes en que se sospeche síndrome de Budd-Chiari.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

McGraw-Hill Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Aplicación de las pruebas hepáticas

Como ya se ha mencionado, la mejor manera de incrementar la sensibilidad y la especificidad de las pruebas de laboratorio en la determinación de las enfermedades hepáticas es realizar una batería de pruebas que incluya las de aminotransferasas, fosfatasa alcalina, bilirrubina, albúmina y tiempo de protrombina, junto con el empleo prudente de las demás pruebas descritas en el capítulo. En el cuadro 283-1 se muestra cómo los parámetros de las pruebas hepáticas pueden conducir al médico hacia una categoría de enfermedades, a partir de la cual realizar otros estudios. Sin embargo, es importante recordar que ningún grupo de pruebas hepáticas proporcionará necesariamente un diagnóstico. Con frecuencia, para que surja un patrón diagnóstico es necesario repetir estas pruebas en varias ocasiones a lo largo de días o semanas. La figura 283-1 es un algoritmo para la evaluación de las pruebas hepáticas crónicamente anormales.

Cuadro 283-1. Patrones de pruebas hepáticas en los trastornos hepatobiliares

Tipo de trastorno	Bilirrubina	Aminotransferasas	Fosfatasa alcalina	Albúmina	Tiempo de protrombina
Hemólisis, síndrome de Gilbert	Normal hasta 86 μmol/L (5 mg/100 ml)	Normal	Normal	Normal	Normal
	85% por fracciones indirectas				
	No hay bilirrubinuria				
Necrosis hepatocelular aguda (hepatitis vírica y por fármacos, hepatotoxinas, insuficiencia cardíaca aguda)	Ambas fracciones pueden estar elevadas	Elevadas, con frecuencia >500 UI	Normal a <3 veces elevación normal	Normal	Por lo común normal. Si >5X sobre el control y no se corrige con vitamina K parenteral, sugiere mal pronóstico
	El pico habitualmente sigue a las aminotransferasas	ALT > AST			
	Bilirrubinuria				
Trastornos hepatocelulares crónicos	Ambas fracciones pueden estar elevadas	Elevada, pero por lo común <300 UI	Normal a <3 veces elevación normal	Con frecuencia disminuida	Con frecuencia prolongado
	Bilirrubinuria				No se corrige con vitamina K parenteral

Hepatitis alcohólica	Ambas fracciones pueden estar elevadas	AST:ALT >2 sugiere hepatitis o cirrosis alcohólicas	Normal a <3 veces elevación normal	Con frecuencia disminuida	Con frecuencia prolongado
Cirrosis	Bilirrubinuria				No se corrige con vitamina K parenteral
Colestasis intrahepática y extrahepática (ictericia obstructiva)	Ambas fracciones pueden estar elevadas	Elevación normal a moderada	Elevada, con frecuencia >4 veces elevación normal	Normal, a menos que sea crónica	Normal
	Bilirrubinuria	Raramente >500 UI			Si está prolongado, se corregirá con vitamina K parenteral
Enfermedades infiltrativas (tumor, granulomas); obstrucción parcial de vía biliar	Por lo común normal	Normal o ligeramente elevada	Elevada, con frecuencia >4 veces elevación normal	Normal	Normal
			Fraccionar, o confirmar origen hepático con 5'-nucleotidasa o glutamiltranspeptidasa gamma		

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Bosma PJ et al: The genetic basis of the reduced expression of bilirubin UDP-glucoronosyltransferase 1 in Gilbert's syndrome. N Engl J Med 333:1171, 1995 [PMID: 7565971]

Brensilver HL, Kaplan MM: Significance of elevated liver alkaline phosphatase in serum. Gastroenterology 68:1556, 1975 [PMID: 1093921]

Cohen JA, Kaplan MM: The SGOT/SGPT ratio: An indicator of alcoholic liver disease. Dig Dis Sci 24:835, 1979 [PMID: 520102]

Pratt DS, Kaplan MM: Laboratory tests, in *Schiff's Diseases of the Liver*, 9th ed, ER Schiff et al (eds). Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2003

Weiss JS et al: The clinical importance of a protein bound fraction of serum bilirubin in patients with hyperbilirubinemia. N Engl J Med 309:147, 1983 [PMID: 6866015]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

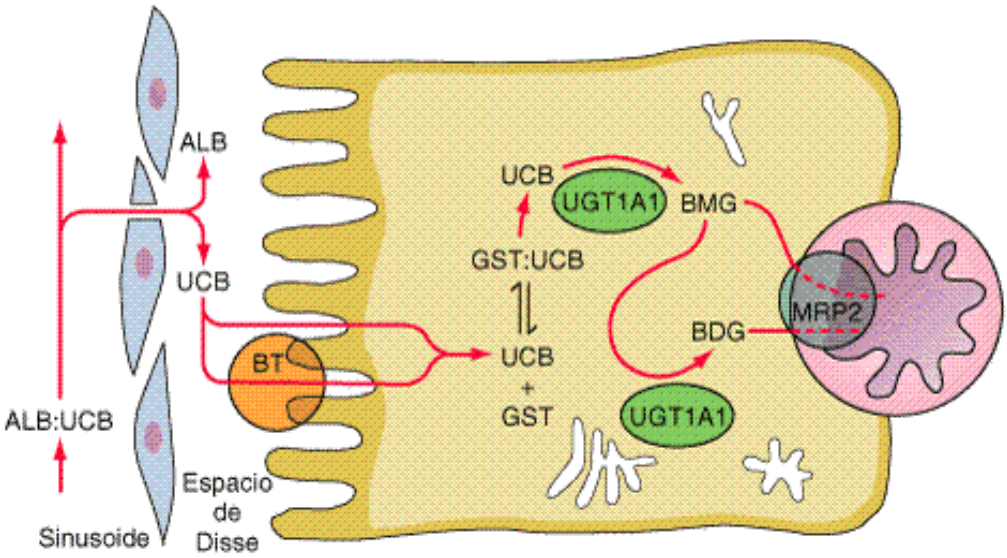
Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Metabolismo de la bilirrubina

Los detalles del metabolismo de la bilirrubina se exponen en el capítulo 38, "Ictericia". Sin embargo, cabe conceptuar mejor a las hiperbilirrubinemias si se les considera en términos de perturbaciones de aspectos específicos del metabolismo y transporte de dicho pigmento, aspecto que aquí se revisa de manera somera, como se muestra en la figura 284-1.

FIGURA 284-1.



Transporte hepatocelular de la bilirrubina. La bilirrubina unida a albúmina en la sangre sinusoidal pasa a través de las células endoteliales fenestradas para alcanzar la superficie del hepatocito, entrando en la célula mediante procesos de difusión facilitada y simple. Dentro de la célula se une a glutatión-S-transferasas y es conjugada por la UDP-glucuronosiltransferasa de bilirrubina (UGT1A1) a monoglucurónidos y diglucurónidos, que son transportados activamente a través de la membrana canalicular hacia la bilis. ALB, albúmina; UCB, bilirrubina no conjugada (*unconjugated bilirubin*); UGT1A1, UDP-glucuronosiltransferasa de bilirrubina; BMG, monoglucurónido de bilirrubina (*bilirubin monoglucuronide*); GST, glutatión-S-transferasa; MRP2, proteína asociada a multirresistencia a fármacos 2; BDG, diglucurónido de bilirrubina (*bilirubin diglucuronide*); BT, transportador de bilirrubina propuesto (*bilirubin transporter*).

La bilirrubina es el producto final de la degradación del hemo. Se ha observado que 79 a 90% de ella proviene de la degradación de la hemoglobina de eritrocitos senescentes. La bilirrubina producida en la periferia es transportada al hígado en el plasma; aquí, debido a la insolubilidad de la bilirrubina en soluciones acuosas, está fuertemente unida a la albúmina. En circunstancias normales la bilirrubina abandona de manera rápida y eficaz la circulación, al ser extraída por los hepatocitos. Su transferencia de la sangre a la bilis comprende cuatro fases diferentes pero interrelacionadas (fig. 284-1):

1. *Captación hepatocelular:* la captación de la bilirrubina por el hepatocito sigue una cinética mediada por portador. Se han señalado diversos transportadores de bilirrubina como "candidatos posibles" pero no se ha identificado a la sustancia real.

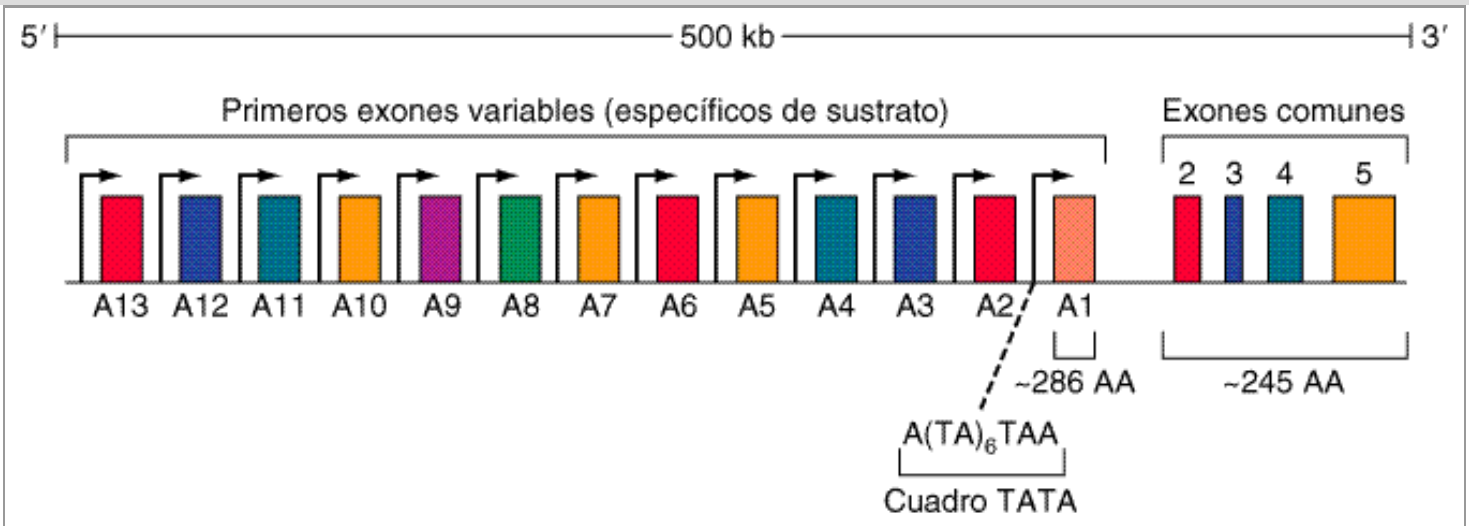
2. *Unión intracelular:* dentro del hepatocito la bilirrubina es mantenida en solución al unirse como ligando (no sustrato) a algunas de las glutatión-S-transferasas, llamadas anteriormente ligandinas.

3. *Conjugación:* la bilirrubina es conjugada con una o dos fracciones de ácido glucurónido por acción de una UDP-glucuronosiltransferasa, para formar monoglucurónido y diglucurónido de bilirrubina, respectivamente. En la conjugación se rompe el enlace de hidrógeno interno que limita la solubilidad de la bilirrubina en las soluciones y los conjugados de glucurónido resultantes son muy solubles en agua. La conjugación es indispensable para la excreción de bilirrubina a través de la membrana del conductillo hepático y de ahí a la bilis. Las UDP-glucuronosiltransferasas han sido clasificadas en familias génicas con base en el grado de homología entre mRNA de diversas isoformas. Las variantes que conjugan la bilirrubina y otros sustratos han sido llamadas familia *UGT1*; son expresadas a partir de un complejo génico único por el uso de un promotor alternativo. Este complejo génico contiene múltiples primeros exones específicos de sustrato llamados A1, A2, etc. (fig. 284-2), cada uno de los cuales posee su propio promotor y cada uno codifica la mitad amino terminal de una isoforma específica. Además, se conocen cuatro exones comunes (exones 2 a 5) que codifican la mitad carboxilo terminal compartida por todas las isoformas de *UGT1*. Los primeros exones codifican los sitios específicos de unión del sustrato aglicónico para cada isoforma, en tanto que los exones compartidos codifican el sitio de unión para el donante glúcido, el ácido UDP-glucurónico y el dominio transmembrana. El exón A1 y los cuatro exones comunes, llamados colectivamente gen *UGT1A1* (fig. 284-2), codifican la enzima de máxima importancia fisiológica, la UDP-glucuronosiltransferasa de bilirrubina (UGT1A1). Un corolario funcional de la organización del gen *UGT1* es que la mutación de uno de los primeros exones modificará solamente una isoforma de enzima. En cambio, la mutación de los exones 2 a 5 alterará todas las isoformas codificadas por el complejo génico *UGT1*.

4. *Excreción en la bilis:* los monoglucurónidos y los diglucurónidos de bilirrubina son excretados a través de la membrana plasmática de los conductillos y de ahí pasan a los propios conductos biliares, por un fenómeno de transporte dependiente de trifosfato de adenosina (ATP) mediado por una proteína de la membrana de los conductillos llamada *proteína 2 vinculada con la resistencia a múltiples fármacos* (*multidrug resistance-associated protein 2*, MRP2). Las mutaciones de MRP2 ocasionan el síndrome de Dubin-Johnson (véase más adelante en este capítulo).

FIGURA 284-2.





Organización estructural del complejo génico *UGT1* humano. Este gran complejo en el cromosoma 2 contiene como mínimo 13 primeros exones específicos de sustrato (A_1, A_2, etc.). Cuatro de ellos son seudogenes, por lo cual se expresan nueve isoformas de *UGT1* con diferentes especificidades de sustrato. Cada exón 1 posee su propio promotor y codifica los casi 286 aminoácidos con especificidad de sustrato en el extremo amino terminal de las diversas isoformas codificadas por UGT1, y los exones comunes 2 a 5 que codifican los 245 aminoácidos del extremo carboxilo terminal comunes a todas las isoformas. Los mRNA de las isoformas específicas se ensamblan por empalme de un primer exón particular (como sería el exón A1 específico de bilirrubina) a los exones 2 a 5. El mensaje resultante codifica una enzima completa, en este caso la UDP-glucuronosiltransferasa de bilirrubina (UGT1A1). Las mutaciones del primer exón afectan sólo a una isoforma. Las que ocurren en los exones 2 a 5 afectan todas las enzimas codificadas por el complejo UGT1.

Aspectos extrahepáticos de la eliminación de la bilirrubina

Bilirrubina en los intestinos

Después de su secreción en la bilis, la bilirrubina conjugada llega al duodeno y pasa por las vías gastrointestinales sin ser reabsorbida por la mucosa intestinal. Una fracción importante es transformada por el metabolismo bacteriano en el intestino hasta formar urobilinógeno, un compuesto incoloro hidrosoluble. Éste pasa por ciclos enterohepáticos; el que no es captado por el hepatocito llega a la circulación general, y una parte de él es eliminada por los riñones. Por lo común la bilirrubina no conjugada no llega al intestino, excepto en los neonatos, o por vías alternativas poco conocidas, en casos de hiperbilirrubinemia no conjugada grave [como el síndrome de Crigler-Najjar tipo I (CN-I)]. La bilirrubina no conjugada que llega al intestino es reabsorbida parcialmente, y así "amplifica" cualquier hiperbilirrubinemia subyacente.

Excreción de conjugados de bilirrubina por los riñones

La bilirrubina no conjugada no es excretada en la orina porque está unida demasiado fuertemente a la albúmina para su filtración eficaz por glomérulos, y no existe un mecanismo tubular para que sea secretada por los riñones. En cambio, los conjugados de bilirrubina son filtrados fácilmente en el glomérulo y aparecen en la orina en enfermedades que se caracterizan por una mayor cantidad de tales conjugados en la circulación.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Trastornos del metabolismo de bilirrubina que originan hiperbilirrubinemia no conjugada

Mayor producción de bilirrubina

Hemólisis

La mayor destrucción de eritrocitos hace que aumente el recambio de bilirrubina y surja hiperbilirrubinemia no conjugada; en caso de que la función hepática sea normal, dicho signo suele ser poco intenso. En particular, la médula ósea sólo es capaz de incrementar de manera sostenida ocho veces la producción de eritrocitos en reacción a factores hemolíticos de sobrecarga. En consecuencia, la sola hemólisis no origina hiperbilirrubinemia sostenida de más de casi 68 μmol/L (4 mg/100 ml). Cifras más altas denotan la presencia de disfunción hepática concomitante. Cuando la hemólisis es la única alteración en un individuo por lo demás sano, el resultado es una hiperbilirrubinemia no conjugada pura, en la cual la fracción directa medida en un laboratorio clínico típico es ≤15% de la bilirrubina sérica total. En presencia de una enfermedad generalizada, que puede producir cierto grado de disfunción hepática, la hemólisis puede dar lugar a un componente de hiperbilirrubinemia conjugada además de un incremento de la concentración sérica de bilirrubina no conjugada. La hemólisis prolongada provoca la precipitación de sales de bilirrubina en la vesícula o el árbol biliar, induciendo la formación de cálculos en los que la bilirrubina, en lugar del colesterol, es el principal componente. Estos cálculos pigmentarios pueden producir colecistitis aguda o crónica, obstrucción biliar o cualquier otra consecuencia sobre el árbol biliar de la enfermedad calculosa.

Eritropoyesis ineficaz

Durante la maduración de los eritrocitos se pueden perder pequeñas cantidades de hemoglobina en el momento de la extrusión nuclear, y una fracción de los hematíes en desarrollo se destruye dentro de la médula. Estos procesos normalmente explican una pequeña proporción de la bilirrubina producida. En diversos trastornos, como talasemia mayor, anemias megaloblásticas por déficit de folato o vitamina B_{12}, porfiria congénita eritropoyética, intoxicación por plomo y diversas anemias diseritropoyéticas congénitas y adquiridas, la fracción de bilirrubina total producida procedente de la eritropoyesis ineficaz se eleva, alcanzando hasta 70% del total, lo que puede ser suficiente para producir grados leves de hiperbilirrubinemia no conjugada.

Varios

La degradación de la hemoglobina de los cúmulos extravasculares de eritrocitos, como los que se producen en los infartos masivos de tejido o los grandes hematomas, puede provocar hiperbilirrubinemia no conjugada transitoria.

Decremento de la captación de bilirrubina por el hígado

Menor captación por hepatocitos

Se piensa que la menor captación de bilirrubina por el hígado contribuye a la hiperbilirrubinemia no conjugada del síndrome de Gilbert (*Gilbert's syndrome*, GS), aunque no se ha dilucidado la base molecular de tal alteración (véase más adelante en este capítulo). Como ya se dijo, inhiben la captación de bilirrubina algunos fármacos como ácido flavaspídico, novobiocina y algunos agentes de contraste usados en colecistografía. La hiperbilirrubinemia no conjugada resultante cede cuando se interrumpe el uso del medicamento.

Menor conjugación

Ictericia neonatal fisiológica

La bilirrubina producida por el feto es eliminada por la placenta y también por el hígado de la madre. Inmediatamente después del nacimiento el hígado del neonato debe asumir la responsabilidad de depurar y eliminar la bilirrubina. Sin embargo, muchos aspectos de la fisiología hepática todavía no están del todo desarrollados en ese momento. Los valores de UGT1A1 son bajos, y vías alternativas permiten el paso de bilirrubina no conjugada al intestino. Dado que la microflora intestinal que convierte la bilirrubina en urobilinógeno tampoco está todavía desarrollada, se produce una circulación enterohepática de bilirrubina no conjugada. En consecuencia, la mayoría de los neonatos experimentan una hiperbilirrubinemia no conjugada leve entre los días dos a cinco después del nacimiento. Los valores máximos generalmente son inferiores a 85 a 170 µmol/L (5 a 10 mg/100 ml), y disminuyen hasta las concentraciones normales del adulto en el transcurso de dos semanas a medida que maduran los mecanismos de eliminación de la bilirrubina. La premadurez, en la cual la inmadurez de la función hepática es más profunda o existe hemólisis, como sucede en la eritroblastosis fetal, provoca concentraciones más altas de hiperbilirrubinemia no conjugada. Un rápido incremento de la concentración de bilirrubina no conjugada, o valores absolutos superiores a 340 µmol/L (20 mg/100 ml), suponen para el lactante un riesgo de encefalopatía por bilirrubina o kernícterus, en el que la bilirrubina atraviesa la barrera hematoencefálica inmadura y se precipita en los ganglios basales y en otras áreas del encéfalo. Las consecuencias de este hecho oscilan entre déficit neurológicos graves y la muerte. Las principales opciones terapéuticas son la fototerapia, que convierte la bilirrubina en fotoisómeros hidrosolubles que se eliminan fácilmente por la bilis sin conjugar, y la exanguinotransfusión. Los mecanismos canaliculares responsables de la excreción de bilirrubina también son inmaduros en el momento del nacimiento, y en ocasiones su maduración ocurre más tarde que la propia de la UGT1A1. Esto puede producir hiperbilirrubinemia neonatal conjugada transitoria, en especial en los lactantes con hemólisis.

Defectos adquiridos de la conjugación

En la hepatitis avanzada o la cirrosis se puede observar un ligero decremento de la capacidad de conjugación de la bilirrubina. No obstante, en este contexto la conjugación se conserva mejor que otros aspectos de la eliminación de la bilirrubina, como la excreción canalicular. Diversos fármacos, como pregnanediol, novobiocina, cloranfenicol y gentamicina, pueden producir hiperbilirrubinemia no conjugada al inhibir la actividad de UGT1A1. Por último, la conjugación de bilirrubina puede ser inhibida por algunos ácidos grasos presentes en la leche materna, pero no en el suero de madres cuyos lactantes tienen hiperbilirrubinemia neonatal excesiva (*"ictericia por leche materna"*). La patogenia de la ictericia de la lactancia materna parece ser diferente de la propia de la hiperbilirrubinemia neonatal familiar transitoria (síndrome de Lucey-Driscoll), en la que el inhibidor de UGT1A1 está en el suero materno.

Defectos hereditarios en la conjugación de la bilirrubina

Se han identificado tres trastornos familiares caracterizados por diferentes grados de hiperbilirrubinemia no conjugada. Las características clínicas que definen cada uno de ellos se exponen más adelante (cuadro 284-1). Aunque se sabe desde hace decenios que estos trastornos reflejan diferentes grados de déficit en la capacidad de conjugar la bilirrubina, los recientes avances en la biología molecular del complejo génico *UGT1* han aclarado sus interrelaciones y clarificado algunas características que antes eran desconcertantes.

Cuadro 284-1. Principales características diferenciales entre los síndromes de Gilbert y de Crigler-Najjar

	Síndrome de Crigler-Najjar		
Característica	**Tipo I**	**Tipo II**	**Síndrome de Gilbert**
Bilirrubina sérica total, μmol/L [mg/100 ml]	310-755 (comúnmente >345)	100-430 (comúnmente ≤345)	Generalmente ≤70 μmol/L [≤4 mg/ 100 ml] en ausencia de ayuno o hemólisis
	[18-45 (comúnmente >20)]	[6-25 (comúnmente ≤20)]	
Pruebas de función hepática habituales	Normal	Normal	Normal
Respuesta al fenobarbital	Ninguna	Disminuye la bilirrubina en >25%	Disminuye la bilirrubina a la normalidad
Kernícterus	Común	Rara	No

Histología hepática	Normal	Normal	Comúnmente normal; aumento del pigmento lipofucsina en algunos casos
Características de la bilis			
Color:	Pálida o incolora	Pigmentada	Color negro normal
Fracciones de bilirrubina:	>90% no conjugada	Principal fracción (media: 57%) monoconjugados	Principalmente diconjugados, aunque los monoconjugados están elevados (media 23%)
Actividad de UDP-glucuronosiltransferasa de bilirrubina	Por lo común ausente; vestigios en algunos pacientes	Intensamente reducida: 0 a 10% de lo normal	Reducida: generalmente 10-33% de lo normal
Herencia (todas autosómicas)	Recesiva	Predominantemente recesiva	Mutación promotora: recesiva
			Mutación de sentido erróneo: 7 de 8 dominantes; 1 se describió como recesiva

Síndrome de Crigler-Najjar tipo I (CN-I)

Este trastorno se caracteriza por una intensa hiperbilirrubinemia no conjugada de entre 340 y 765 μmol/L (20 a 45 mg/100 ml) que aparece en el período neonatal y persiste durante toda la vida. Otras pruebas bioquímicas hepáticas ordinarias, como las aminotransferasas séricas y la fosfatasa alcalina, son normales, y no hay indicios de hemólisis. La histología hepática es también esencialmente normal, excepto en ocasiones por la presencia de cúmulos de bilis en los canalículos. Los glucurónidos de bilirrubina están muy reducidos o ausentes en la bilis, y no hay expresión constitutiva detectable de la actividad de UGT1A1 en el tejido hepático. Ni la actividad de UGT1A1 ni la concentración sérica de bilirrubina responden a la administración de fenobarbital o de otros inductores enzimáticos. A falta de conjugación, la bilirrubina no conjugada se acumula en el plasma, del que se elimina muy lentamente por vías alternativas como el paso directo a la bilis y al intestino delgado. Esto favorece la presencia de pequeñas cantidades de urobilinógeno en heces. En la orina no se encuentra bilirrubina. Descrita por primera vez en 1952, esta enfermedad es rara (con prevalencia estimada de 0.6 a 1.0 por millón). Muchos pacientes proceden de comunidades geográfica o socialmente aisladas en que la consanguinidad es común, y el análisis del árbol genealógico sugiere un patrón de herencia autosómica recesiva. La mayoría de los pacientes (tipo IA) tienen defectos de la conjugación de glucurónidos de diversos sustratos, además de la bilirrubina, como varios fármacos y otros xenobióticos. Estos individuos presentan una mutación en uno de los exones comunes (2 a 5) del gen *UGT1* (fig. 284-2). En un subgrupo más pequeño (tipo

IB) el defecto está limitado principalmente a la conjugación de la bilirrubina, y la mutación causante se sitúa en el exón A1 específico de la bilirrubina. La glucuronidación de estrógeno es mediada por UGT1A1 y es defectuosa en todos los pacientes con CN-I. Se han identificado más de 30 mutaciones diferentes de *UGT1A1* responsables del CN-I, entre las que se encuentran deleciones (supresiones), inserciones, alteraciones en los sitios intrónicos de empalme entre donante y receptor, "salto" de exones y mutaciones puntuales que introducen codones de interrupción prematura o alteran aminoácidos importantes. La característica común es que todos ellos codifican proteínas sin actividad enzimática de UDP-glucuronosiltransferasa de bilirrubina o con actividad mínima.

Antes de que existiera la fototerapia, la mayoría de los pacientes con CN-I morían de encefalopatía bilirrubínica (*kernícterus*) en la lactancia o la infancia temprana. Unos pocos vivían hasta el principio de la edad adulta sin lesiones neurológicas manifiestas, aunque pruebas más sensibles solían indicar una lesión cerebral leve pero progresiva. En todos estos casos, en ausencia de trasplante hepático, la muerte era el desenlace a causa de una encefalopatía tardía por bilirrubina, con frecuencia después de una enfermedad febril inespecífica. Datos recientes sugieren que la mayor esperanza de supervivencia de un paciente neurológicamente intacto pasa por el siguiente régimen: 1) alrededor de 12 h al día de fototerapia desde el nacimiento y durante toda la infancia, quizá suplementada con exanguinotransfusión en el período neonatal inmediato; 2) empleo de protoporfirina estaño para atenuar los episodios transitorios de mayor hiperbilirrubinemia; 3) administración oral de una combinación de fosfato y carbonato de calcio para secuestrar bilirrubina no conjugada en el intestino, y 4) trasplante de hígado antes de que ocurra daño encefálico. En un paciente, el trasplante de hepatocitos alógenos aislados produjo un descenso clínicamente significativo de la concentración de bilirrubina en suero.

Síndrome de Crigler-Najjar tipo II (CN-II)

En 1962 se reconoció a este trastorno como una entidad propia y se caracterizó por la presencia de hiperbilirrubinemia no conjugada intensa, sin que existieran anormalidades detectadas por otras pruebas hepáticas comunes o estudios histológicos de hígado, ni hemólisis. Se diferencia del CN-I por varias características específicas (cuadro 284-1): 1) aunque existe considerable superposición, las concentraciones medias de bilirrubina son más bajas en el CN-II; 2) por esta razón, el CN-II se asocia pocas veces con kernícterus; 3) la bilis está intensamente coloreada y están presentes glucurónidos de bilirrubina, con un intenso incremento de monoglucurónidos; 4) suele haber UGT1A1 en el hígado en concentraciones reducidas (generalmente ≤10% de lo normal), si bien puede ser indetectable con métodos más antiguos o menos sensibles; 5) aunque habitualmente se detecta en la infancia, en algunos casos la hiperbilirrubinemia no se reconoce sino hasta etapas más tardías de la vida, y en un caso, hasta los 34 años de edad. Al igual que en el CN-I, la mayor parte de los casos de CN-II muestran alteraciones en la conjugación de otros compuestos, como salicilamida y mentol, pero a veces el defecto se limita a la bilirrubina. La reducción de las concentraciones séricas de bilirrubina en más de 25% como respuesta a los inductores enzimáticos como el fenobarbital distingue al CN-II del CN-I, si bien esta respuesta puede no obtenerse en la

infancia precoz, y con frecuencia no se acompaña de una inducción cuantificable de UGT1A1. Las concentraciones de bilirrubina en la administración de fenobarbital no retornan a la normalidad, sino que es frecuente que se mantengan en el intervalo de 51 a 86 µmol/L (3 a 5 mg/100 ml). Aunque la incidencia de kernícterus en el CN-II es baja, se han producido algunos casos no sólo en lactantes sino también en adolescentes y adultos, con frecuencia en el contexto de enfermedad intercurrente, ayuno o cualquier otro factor que eleve temporalmente la concentración sérica de bilirrubina por encima del nivel basal, y se reducen las concentraciones séricas de albúmina. Por esta razón, en general se recomienda utilizar fenobarbital; una dosis única en el momento de acostarse suele ser suficiente para mantener las concentraciones plasmáticas de bilirrubina dentro de límites clínicamente seguros.

Se han identificado al menos 10 mutaciones diferentes de *UGT1* asociadas al CN-II. Su característica común es que codifican UDP-glucuronosiltransferasa de bilirrubina con actividad enzimática muy reducida, aunque detectable. El espectro de actividad enzimática residual explica los diferentes niveles de gravedad fenotípica de la hiperbilirrubinemia resultante. El análisis molecular ha demostrado que una gran mayoría de los pacientes con CN-II son homocigotos o heterocigotos compuestos para las mutaciones CN-II, y que los individuos portadores de un alelo mutado y otro completamente normal presentan concentraciones normales de bilirrubina. La posible herencia de una mutación negativa dominante en un caso tiene que ser confirmada.

Síndrome de Gilbert

Este síndrome se caracteriza por hiperbilirrubinemia no conjugada leve, valores normales del resto de las pruebas hepáticas e histología hepática normal, aparte de un ligero incremento del pigmento lipofucsina en algunos pacientes. Las concentraciones séricas de bilirrubina suelen ser menores de 51 µmol/L (<3 mg/100 ml), aunque son frecuentes valores tanto más altos como más bajos. El espectro de la hiperbilirrubinemia se superpone al del CN-II en los valores de 86 a 136 µmol/L (5 a 8 mg/100 ml). En el otro extremo de la escala, la diferencia entre los casos leves de síndrome de Gilbert y un estado normal con frecuencia son difíciles de determinar. Las concentraciones de bilirrubina fluctúan mucho en un individuo dado, y al menos 25% de los pacientes presentan valores temporalmente normales durante un seguimiento prolongado. Los valores más elevados se asocian con situaciones de estrés, fatiga, consumo de alcohol, reducción de la ingesta calórica y enfermedades intercurrentes, mientras que el aumento de la ingesta calórica o la administración de inductores enzimáticos reduce los valores de bilirrubina. El síndrome de Gilbert suele diagnosticarse en la pubertad o poco después, o durante la vida adulta con motivo de estudios sistemáticos en los que se incluyen análisis bioquímicos. La actividad de UGT1A1 está normalmente reducida a 10 a 35% de lo normal, y los pigmentos biliares en la bilis muestran un característico aumento de monoglucurónidos de bilirrubina. Los estudios de cinética de radiobilirrubina indican que en promedio la depuración hepática de bilirrubina está reducida a un tercio de lo normal. La administración de fenobarbital normaliza tanto la concentración sérica de bilirrubina como la depuración hepática. Sin embargo, la falta de mejoría de la actividad de UGT1A1 en muchos casos

sugiere la posible coexistencia de un defecto adicional. El análisis compartimental de los datos de la cinética de la bilirrubina sugiere que los pacientes con síndrome de Gilbert tienen un defecto tanto en la captación como en la conjugación de bilirrubina. En algunos pacientes se observan defectos de la captación hepática de otros aniones orgánicos, que al menos parcialmente comparten un mecanismo de captación con la bilirrubina, como la sulfobromoftaleína y el verde indocianina (*indocyanine green*, ICG). El metabolismo y el transporte de ácidos biliares, que no utilizan el mecanismo de captación de la bilirrubina, son normales. La magnitud de los cambios en la concentración plasmática de bilirrubina inducida por las pruebas de provocación, como el ayuno de 48 h o la administración intravenosa de ácido nicotínico, se ha descrito como una ayuda para distinguir a los pacientes con síndrome de Gilbert de los individuos normales. Otros estudios, sin embargo, contradicen esta afirmación. Además, desde el punto de vista teórico, los resultados de estos estudios no deberían proporcionar más información que las simples determinaciones de las concentraciones plasmáticas basales de bilirrubina. Los estudios familiares indican que el síndrome de Gilbert y las anemias hemolíticas hereditarias, como la esferocitosis hereditaria, el déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa y el rasgo talasémico beta se distribuyen de manera independiente. Los informes de hemólisis hasta en 50% de los pacientes con síndrome de Gilbert probablemente reflejen una mejor detección de casos, ya que los pacientes que comparten estos dos trastornos presentan concentraciones más altas de bilirrubina, y es más probable que estén ictéricos que los pacientes que sólo tienen uno de los dos defectos.

El síndrome de Gilbert es frecuente, y muchas series sitúan su prevalencia en 8% o más. El predominio masculino sobre el femenino se describe entre 1.5:1 y más de 7:1. Sin embargo, estas proporciones pueden ser en buena medida artefactos, ya que los varones normales tienen valores medios de bilirrubina más altos que las mujeres normales, y el diagnóstico del síndrome de Gilbert con frecuencia se basa en la comparación con los valores normales establecidos para los varones. La gran prevalencia de esta enfermedad en la población general puede explicar la frecuencia descrita de hiperbilirrubinemia no conjugada leve en los receptores de trasplante hepático. En la mayoría de los estudios publicados, distribución, metabolismo y eliminación de la mayor parte de los xenobióticos metabolizados por glucuronización parecen ser normales en el síndrome de Gilbert, al igual que el metabolismo oxidativo de fármacos. La principal excepción es el metabolismo del antitumoral irinotecán (CPT-11). Su metabolito activo (SN-38) es glucuronizado específicamente por la UDP-glucuronosiltransferasa de bilirrubina. La administración de CPT-11 a pacientes con síndrome de Gilbert ha provocado diversos efectos tóxicos como diarrea intratable y mielosupresión. Algunos artículos sugieren también que la eliminación de mentol, benzoato de estradiol, paracetamol, tolbutamida y rifampicina SV en esta enfermedad puede ser anormal. Aunque algunos de estos estudios han sido criticados, y no se han comunicado complicaciones clínicas por el empleo de esas sustancias en estos pacientes, se debe ser prudente al prescribirlas (así como cualquier otro fármaco metabolizado principalmente por glucuronización) a pacientes con síndrome de Gilbert.

Los primeros estudios de árboles genealógicos en el síndrome de Gilbert eran congruentes con una transmisión autosómica dominante con expresividad variable. Sin embargo, los estudios del gen *UGT1* en esta enfermedad han señalado diversas bases genéticas moleculares para el cuadro fenotípico y distintos tipos de herencia. Los estudios realizados con pacientes europeos y estadounidenses detectaron que la mayoría de los pacientes con síndrome de Gilbert tenían regiones de codificación normales de UGT1A1, aunque eran homocigotos para la inserción de un TA extra (es decir, $A[TA]_7TAA$ en lugar de $A[TA]_6TAA$) en la región promotora del primer exón. Esta base genética parece ser necesaria, aunque no suficiente, para la expresión clínica de la enfermedad, ya que 15% de los testigos normales también eran homocigotos para esta variante. Aunque normales conforme a los criterios habituales, estos individuos presentaban concentraciones ligeramente más altas de bilirrubina que los demás testigos estudiados. Los heterocigotos para esta anomalía tenían concentraciones de bilirrubina idénticas a los homocigotos para el alelo $A[TA]_6TAA$. La prevalencia del alelo $A[TA]_7TAA$ en la población general occidental es de 30%, en cuyo caso 9% sería homocigota. Esta proporción es un poco mayor que la prevalencia de la enfermedad en función de parámetros puramente fenotípicos. Se ha sugerido que otras variables, como una hemólisis leve o un defecto en la captación de bilirrubina, podrían intervenir potenciando la expresión fenotípica del defecto.

La expresión fenotípica de la enfermedad de Gilbert debida sólo a una anomalía del promotor $A[TA]_7TAA$ se hereda como un rasgo autosómico recesivo. Se han identificado varias cohortes de CN-II en las que existe también un alelo que contiene una región codificadora normal pero la anomalía del promotor $A[TA]_7TAA$. Los heterocigotos para CN-II que tienen el promotor $A[TA]_6TAA$ son fenotípicamente normales, mientras que los que poseen $A[TA]_7TAA$ expresan el cuadro fenotípico de la enfermedad de Gilbert. El síndrome de Gilbert en estos niños podría ser también el resultado de la homocigosidad para la anomalía del promotor $A[TA]_7TAA$. En individuos japoneses se han encontrado siete mutaciones diferentes con sentido erróneo en el gen *UGT1* que producen síndrome de Gilbert con patrón de herencia dominante. Otra paciente japonesa con hiperbilirrubinemia no conjugada leve era homocigota para la mutación de sentido erróneo en el exón 5. El síndrome de Gilbert parecía ser recesivo en la familia de esta paciente. Las mutaciones de sentido erróneo que provocan síndrome de Gilbert no se han descrito fuera de determinadas poblaciones asiáticas.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Trastornos del metabolismo de la bilirrubina que provocan hiperbilirrubinemia mixta o predominantemente conjugada

En la hiperbilirrubinemia producida por enfermedad hepática adquirida (p. ej. hepatitis aguda, cálculos en el colédoco) suele haber elevaciones de las concentraciones séricas tanto de bilirrubina conjugada como no conjugada. Aunque la obstrucción del árbol biliar o la lesión colestásica hepatocelular en ocasiones pueden presentarse con una hiperbilirrubinemia predominantemente conjugada, en general no es posible distinguir las causas de ictericia intrahepáticas de las extrahepáticas basándose en los valores séricos o las proporciones relativas de bilirrubina no conjugada y conjugada. La principal razón para determinar las cantidades de ambos tipos de bilirrubina en suero es hacer una diferenciación inicial de los trastornos parenquimatosos hepáticos y obstructivos (que cursan con hiperbilirrubinemia mixta conjugada y no conjugada) de los trastornos hereditarios y hemolíticos, antes expuestos, que se asocian con hiperbilirrubinemia no conjugada.

Defectos familiares en la función excretora hepática

Síndrome de Dubin-Johnson

Este trastorno benigno, más o menos raro, se caracteriza por una hiperbilirrubinemia predominantemente conjugada de baja intensidad (cuadro 284-2). Las concentraciones totales de bilirrubina generalmente se sitúan entre 34 y 85 μmol/L (2 y 5 mg/100 ml), aunque en algunas ocasiones son normales o alcanzan valores de hasta 340 a 430 μmol/L (20 a 25 mg/100 ml), y pueden fluctuar mucho en cada paciente. El grado de hiperbilirrubinemia puede aumentar por la presencia de enfermedades intercurrentes, anticoncepción oral y embarazo. Dado que la hiperbilirrubinemia se debe predominantemente a un incremento de la bilirrubina conjugada, por lo general hay bilirrubinuria. Aparte del incremento de los valores séricos de bilirrubina, el resto de los parámetros bioquímicos hepáticos son normales. La exploración física suele ser normal, excepto por la presencia de ictericia, aunque ocasionalmente hay hepatoesplenomegalia.

Cuadro 284-2. Principales características diferenciales de enfermedades hereditarias de la función de los conductillos biliares

	DJS	Rotor	PFIC1	BRIC	PFIC2	PFIC3
Gen	*ABCCA*	?	*ATP8B1*	*ATP8B1*	*ABCB11*	*ABCB4*
Proteína	MRP2	?	FIC1	FIC1	BSEP	MDR3
Colestasis	No	No	Sí	Episódica	Sí	Sí
γ-GT sérica	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	↑↑
Ácidos biliares en suero	Normal	Normal	↑↑	↑↑ durante episodios	↑↑	↑↑
Signos clínicos	Hiperbilirrubinemia conjugada leve; por lo demás la función del hígado es normal; en el hígado hay pigmento oscuro; perfil característico de coproporfirinas en orina	Hiperbilirrubinemia conjugada leve; por lo demás la función del hígado es normal; hígado sin pigmentación anormal	Colestasis grave que comienza en la niñez	Episodios recurrentes de colestasis que comienzan en cualquier edad	Colestasis grave que comienza en la niñez	Colestasis grave que comenzó en la niñez; disminución de fosfolípidos en la bilis

Nota: DJS, síndrome de Dubin-Johnson; PFIC, colestasis intrahepática familiar progresiva (*progressive familial intrahepatic cholestasis*); MRP2, proteína 2 vinculada con resistencia a múltiples fármacos (*multidrug resistance-associated protein 2*); BSEP, proteína excretoria de sales biliares (*bile salt excretory protein*); γ-GT, glutamiltransferasa gamma; ↑↑ incremento.

Los pacientes con síndrome de Dubin-Johnson (*Dubin-Johnson syndrome*, DJS) suelen encontrarse asintomáticos, aunque algunos refieren síntomas generales vagos. Es común que estos últimos pacientes ya hayan sido sometidos a extensos (y con frecuencia innecesarios) estudios diagnósticos por una ictericia no explicada, y presentan gran ansiedad. En las mujeres el trastorno puede ser subclínico hasta que se embarazan o empiezan a tomar anticonceptivos orales, momento en que la hiperbilirrubinemia bioquímica se convierte en ictericia manifiesta. Incluso en estas situaciones son normales el resto de las pruebas de función hepática, incluidas las de fosfatasa alcalina y actividades de transaminasas.

Una característica esencial del síndrome de Dubin-Johnson es que en los lisosomas de los hepatocitos centrolobulillares se acumula un pigmento granular intensamente negro. Como consecuencia el hígado también puede verse negro a simple vista. Se cree que este pigmento procede de los metabolitos de la adrenalina que no se excretan normalmente. Puede desaparecer durante los brotes de hepatitis vírica, para volver a acumularse poco a poco después de la recuperación.

En el síndrome de Dubin-Johnson está afectada la excreción biliar de una serie de compuestos aniónicos, como varios agentes colecistográficos, así como de la sulfobromoftaleína (Bromsulphalein, BSP), un colorante sintético utilizado antiguamente en una prueba de función

hepática. En esta prueba se determinaba la tasa de desaparición de la BSP después de administrar un bolo intravenoso. La BSP se conjuga con glutatión en el hepatocito; en condiciones normales el conjugado resultante se excreta con rapidez en el canalículo. Los pacientes con síndrome de Dubin-Johnson muestran un incremento característico de su concentración plasmática 90 min después de la inyección, a causa del reflujo de la BSP conjugada hacia la circulación desde los hepatocitos. Colorantes como el verde de indocianina (ICG), que son captados por los hepatocitos pero que no sufren ninguna metabolización antes de su excreción biliar, no muestran este fenómeno de reflujo. Los estudios con infusión continua de BSP sugieren que existe una reducción del $t_{máx}$ de excreción biliar. En el síndrome de Dubin-Johnson es normal la eliminación de ácidos biliares, incluida la captación hepatocelular y la excreción biliar. Estos pacientes tienen concentraciones séricas y biliares normales de ácidos biliares, y no presentan prurito.

Por analogía con lo observado en diversas cepas de ratas mutantes, se ha descubierto que el defecto selectivo en la excreción biliar de los conjugados de bilirrubina y de algunos otros compuestos orgánicos (pero no de los ácidos biliares) que caracteriza al síndrome de Dubin-Johnson refleja expresiones defectuosas de MRP2, un transportador de membrana canalicular dependiente de ATP. Varias mutaciones diferentes del gen *MRP2* producen el fenotipo de Dubin-Johnson, que tiene un patrón de herencia autosómico recesivo. Aunque sin duda el MRP2 es importante en la excreción biliar de bilirrubina conjugada, el hecho de que el pigmento siga excretándose en ausencia del transportador sugiere que otras proteínas transportadoras, todavía desconocidas, intervienen de manera secundaria en este proceso.

Los pacientes con síndrome de Dubin-Johnson también tienen una anomalía diagnóstica en la eliminación urinaria de coproporfirina. Existen dos isómeros naturales de coproporfirina, I y III. En condiciones normales, alrededor de 75% de la coproporfirina en orina es el isómero III. Sin embargo, en la orina de los pacientes con síndrome de Dubin-Johnson, aunque el contenido total de coproporfirina es normal, más de 80% es isómero I. Los heterocigotos para el síndrome muestran un patrón intermedio. La base molecular de este fenómeno sigue sin dilucidarse.

Síndrome de Rotor

Este trastorno autosómico recesivo benigno es clínicamente similar al síndrome de Dubin-Johnson, aunque se observa todavía con menos frecuencia (cuadro 284-2). Una de las principales diferencias fenotípicas es que el hígado de los pacientes con síndrome de Rotor no presenta aumento de la pigmentación y su aspecto es totalmente normal. La única anomalía en las pruebas habituales de laboratorio es un incremento de la bilirrubina sérica total debido a un aumento predominante de la bilirrubina conjugada. Esto se acompaña de bilirrubinuria. Existen otras características que diferencian los síndromes de Rotor y Dubin-Johnson. En el de Rotor, la vesícula biliar suele visualizarse con la colecistografía oral, al contrario de lo que sucede en el síndrome de Dubin-Johnson. El patrón de eliminación urinaria de coproporfirina también es diferente. El del síndrome de Rotor es similar al de muchos trastornos adquiridos de la función hepatobiliar, en los que la

coproporfirina I, el principal isómero en la bilis, refluye del hepatocito hacia la circulación y se elimina por la orina. Así, en el síndrome de Rotor, la eliminación urinaria total de coproporfirina está muy incrementada, en contraste con los valores normales que se observan en el síndrome de Dubin-Johnson. Aunque la fracción de coproporfirina I está elevada en la orina, suele ser menor de 70% del total, en comparación con el 80% o más del síndrome de Dubin-Johnson. Ambas enfermedades pueden distinguirse también por sus patrones de excreción de BSP. Aunque el aclaramiento de la BSP del plasma en el síndrome de Rotor está retrasado, no hay reflujo de BSP conjugada hacia la circulación como se observa en el síndrome de Dubin-Johnson. Los análisis cinéticos de los estudios de infusión plasmática de BSP sugieren la presencia de un defecto en el almacenamiento intrahepatocelular de este compuesto. Esto nunca se ha demostrado directamente, y la base molecular del síndrome de Rotor sigue siendo desconocida.

Colestasis intrahepática recurrente benigna

La colestasis intrahepática recurrente benigna (*benign recurrent intrahepatic cholestasis*, BRIC) es un trastorno poco común que se caracteriza por crisis recurrentes de prurito e ictericia. El episodio típico comienza con malestar leve e incremento de los valores séricos de aminotransferasas, seguido rápidamente de aumento de la fosfatasa alcalina y la bilirrubina, y aparición de ictericia y prurito. Los primeros episodios pueden diagnosticarse erróneamente como hepatitis vírica aguda. Los episodios colestásicos, que pueden comenzar en la infancia o en la vida adulta, tienen duración variable entre varias semanas y algunos meses, después de los cuales la resolución clínica y bioquímica es completa. Los intervalos entre las crisis pueden variar desde varios meses a años. Entre los episodios la exploración física es normal, al igual que los valores séricos de ácidos biliares, bilirrubina, transaminasas y fosfatasa alcalina. El trastorno es familiar y tiene un patrón de herencia autosómico recesivo. La BRIC se considera una enfermedad benigna en tanto que no produce cirrosis ni enfermedad hepática terminal. Sin embargo, los episodios de ictericia y prurito pueden ser prolongados y debilitantes, y muchos pacientes han sido sometidos a trasplante hepático para aliviar los síntomas intratables e invalidantes. El tratamiento durante el episodio colestásico es sintomático; no existe un tratamiento específico para evitar o acortar la aparición de los episodios.

Recientemente se identificó un gen denominado *FIC1*, que se ha descubierto se encuentra mutado en los pacientes con esta enfermedad. Resulta curioso que este gen se expresa intensamente en el intestino delgado, pero tan sólo de forma débil en el hígado. La proteína codificada por *FIC1* tiene poca similitud con los genes que son importantes en la excreción canalicular biliar de diversos compuestos. Por el contrario, parece ser miembro de una familia de trifosfatasa de adenosina (ATPasa) de tipo P que transporta aminofosfolípidos de la cara externa a la interna en diversas membranas celulares. No se ha dilucidado la relación que guarda con la biopatología de la enfermedad.

Colestasis intrahepática familiar progresiva

El término colestasis intrahepática familiar (*familial intrahepatic cholestasis*, FIC) progresiva se aplica a tres síndromes fenotípicamente relacionados (cuadro 284-2). El tipo 1 (enfermedad de

Byler) se presenta en la infancia temprana en forma de colestasis que inicialmente puede ser episódica. Sin embargo, en contraste con la BRIC, la enfermedad de Byler avanza a malnutrición, retraso del crecimiento y hepatopatía terminal durante la infancia. Este trastorno es también consecuencia de una mutación en *FIC1*. La relación funcional entre la proteína de FIC1 y la patogenia de la colestasis en estos trastornos es desconocida. Se han descrito otros dos tipos de FIC progresiva (tipos 2 y 3). El tipo 2 se asocia a una mutación en la proteína denominada *hermana de la p-glucoproteína*, que es el principal exportador canalicular biliar de ácidos biliares y se conoce también como *proteína excretora de sales biliares* (*bile salt excretory protein*, BSEP). El tipo 3 se ha asociado a una mutación en MDR3, una proteína que es esencial para la excreción canalicular biliar normal de los fosfolípidos. Aunque los tres tipos de FIC tienen fenotipos clínicos similares, sólo el tipo 3 se asocia a valores séricos elevados de glutamiltransferasa gamma. Por el contrario, la actividad de esta enzima es normal y sólo está ligeramente elevada en la BRIC y en los tipos 1 y 2 de FIC progresiva.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Bosma P et al: The genetic basis of the reduced expression of bilirubin-UDP-glucuronosyltransferase 1 in Gilbert's syndrome. N Engl J Med 333:1171, 1995 [PMID: 7565971]

Clarke DJ et al: Genetic defects of the UDP-glucuronosyltransferase 1 (*UGT1*) gene that cause familial non-haemolytic unconjugated hyperbilirubinaemias. Clin Chim Acta 266:63, 1997 [PMID: 9435989]

Iyanagi T et al: Biochemical and molecular aspects of genetic disorders of bilirubin metabolism. Biochim Biophys Acta 1407:173, 1998 [PMID: 9748558]

Jansen PL et al: Genes and cholestasis. Hepatology 34:1067, 2001 [PMID: 11731993]

Jansen PL: Diagnosis and management of Crigler-Najjar syndrome. Eur J Pediatr 158:S89, 1999

Mor-Cohen R et al: Identification and functional analysis of two novel mutations in the multidrug resistance protein 2 gene in Israeli patients with Dubin-Johnson syndrome. J Biol Chem 276:36923, 2001 [PMID: 11477083]

Paulusma CC et al: A mutation in the human canalicular multispecific organic anion transporter gene causes the Dubin-Johnson syndrome. Hepatology 25:1539, 1997 [PMID: 9185779]

Roy Chowdhury J et al: Hereditary jaundice and disorders of bilirubin metabolism, in *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, 8th ed. CR Scriver et al (eds.) New York, McGraw-Hill, 2001, pp 3063–3101

Seppen J et al: Discrimination between Crigler-Najjar type I and II by expression of mutant bilirubin uridine diphosphate-glucuronosyltransferase. J Clin Invest 94:2385, 1994 [PMID: 7989595]

Thompson R et al: Genetic defects in hepatocanalicular transport. Semin Liver Dis 20:365, 2000 [PMID: 11076402]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Hepatitis vírica aguda: introducción

La hepatitis vírica aguda es una infección generalizada que afecta sobre todo el hígado. Casi todos los casos de hepatitis vírica aguda son causados por uno de estos cinco agentes víricos: virus de la hepatitis A (*hepatitis A virus*, HAV), virus de la hepatitis B (*hepatitis B virus*, HBV), virus de la hepatitis C (*hepatitis C virus*, HCV), agente delta asociado al HBV o virus de la hepatitis D (*hepatitis D virus*, HDV) y virus de la hepatitis E (*hepatitis E virus*, HEV). También se han identificado otros agentes transmitidos por transfusiones, por ejemplo, los virus de la "hepatitis G" y el virus "TT", pero no producen hepatitis. Todos estos virus de las hepatitis humanas son virus RNA, excepto el de la hepatitis B, que es un virus DNA. Aunque se diferencian por sus propiedades antigénicas y moleculares, desde el punto de vista clínico todos los virus de la hepatitis producen enfermedades similares. Éstas oscilan, por una parte, entre la enfermedad asintomática que pasa inadvertida y la infección aguda fulminante y fatal en todos los tipos, y por otra, entre las infecciones persistentes subclínicas y la hepatopatía crónica rápidamente progresiva, con cirrosis e incluso hepatocarcinoma, en el caso de los tipos transmitidos por vía hematológica (HBV, HCV y HDV).

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISONONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

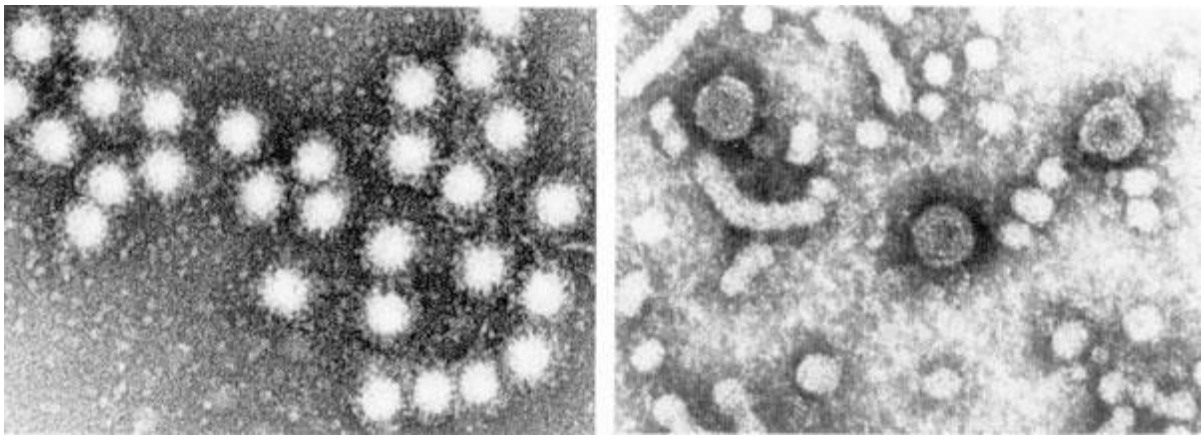
Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Virología y etiología

Hepatitis A

El virus de la hepatitis A es un virus RNA sin cubierta, de 27 nm y resistente a calor, ácido y éter, que se integra dentro del género hepatovirus de la familia picornavirus (fig. 285-1). Su virión contiene cuatro polipéptidos de la cápside, denominados VP1 a VP4, que se generan por escisión postraduccional desde el producto poliproteínico de un genoma de 7 500 nucleótidos. La actividad vírica se anula mediante ebullición durante 1 min, por contacto con formaldehído o cloro, o con irradiación ultravioleta. A pesar de que existe una variación de hasta 20% en la secuencia de nucleótidos de diferentes especímenes de HAV, todas las cepas de este virus son indistinguibles desde el punto de vista inmunológico y forman un solo serotipo. La hepatitis A tiene un período de incubación aproximado de cuatro semanas. El virus sólo se reproduce en el hígado, pero está presente en hígado, bilis, heces y sangre durante la fase final del período de incubación y en la fase aguda preictérica de la enfermedad. A pesar de la persistencia del virus en el hígado, su paso a las heces, la viremia y la infecciosidad disminuyen rápidamente una vez que la ictericia se hace evidente. El HAV puede cultivarse *in vitro* de manera reproducible.

FIGURA 285-1.

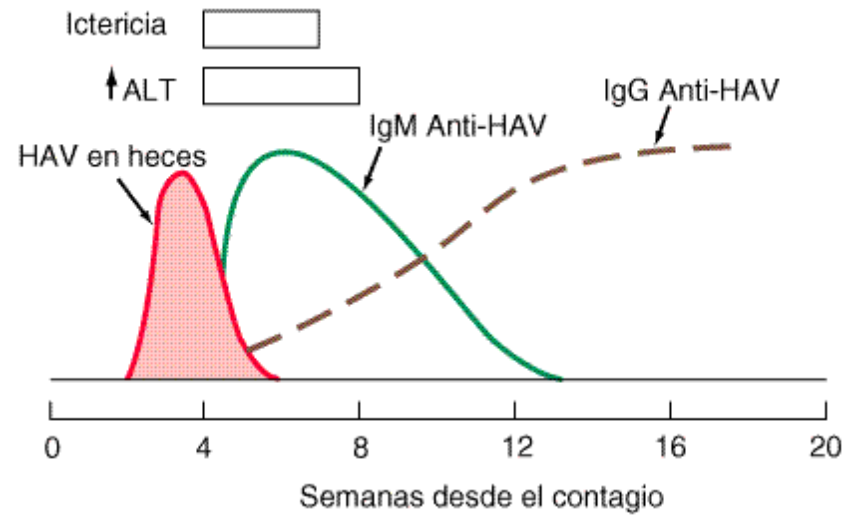


Izquierda. Micrografía electrónica de partículas del virus de la hepatitis A de 27 nm, purificadas a partir de las heces de un paciente con infección aguda por el virus de la hepatitis A, y agregadas por el anticuerpo de la hepatitis A. *Derecha.* Micrografía electrónica de suero concentrado de un paciente con infección por el virus de la hepatitis B, que muestra partículas de los viriones de 42 nm, y partículas de 22 nm, filamentosas y esféricas, del antígeno de superficie del virus de la hepatitis B. 132 000 x. (Los viriones del virus de la hepatitis D se parecen a los viriones de 42 nm del virus de la hepatitis B pero son más pequeños, de 35 a 37 nm; el virus de la hepatitis E se parece al de la hepatitis A pero es algo más grande, de 32 a 34 nm; el virus de la hepatitis C no se ha visualizado aún con seguridad.)

Se pueden detectar anticuerpos contra el HAV (anti-HAV) durante la enfermedad aguda, cuando está elevada la actividad de las aminotransferasas séricas y aún hay virus en las heces. Esta respuesta precoz se debe sobre todo a los anticuerpos de tipo IgM y se mantiene durante varios meses, raras veces más de seis a 12. Durante la convalecencia, sin embargo, los anticuerpos anti-HAV que predominan son de tipo IgG (fig. 285-2). Por tanto, el diagnóstico de hepatitis A durante la fase aguda de la enfermedad se basa en la demostración de anti-HAV de

tipo IgM. Una vez superada la enfermedad aguda, los anti-HAV de tipo IgG se detectan de forma indefinida y los pacientes con anti-HAV son inmunes a la reinfección. La actividad de anticuerpos neutralizantes es paralela a la aparición de anti-HAV, y la IgG anti-HAV presente en las inmunoglobulinas es responsable de la protección que éstas confieren contra la infección por virus de la hepatitis A.

FIGURA 285-2.

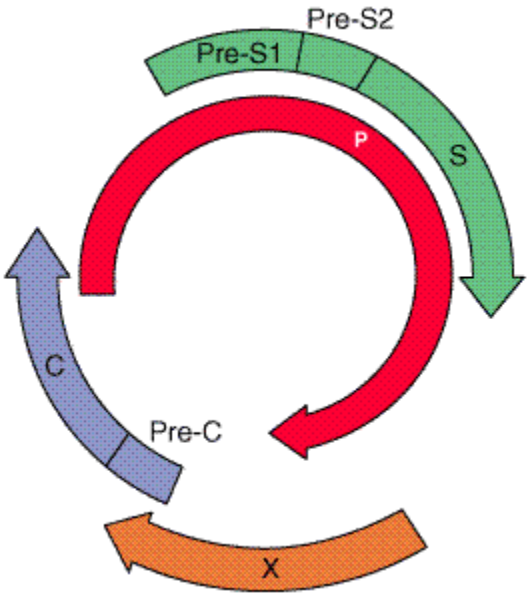


Esquema de los datos clínicos y de laboratorio típicos de la hepatitis vírica A.

Hepatitis B

El virus de la hepatitis B es un virus DNA con estructura genómica muy compacta; a pesar de su pequeño tamaño, de 3 200 pares de bases dispuestos en forma circular, el DNA del HBV codifica la síntesis de cuatro grupos de productos víricos y tiene una compleja estructura multiparticulada. El HBV consigue su economía genómica gracias a una eficaz estrategia de codificación de proteínas por cuatro genes superpuestos: S, C, P y X (fig. 285-3), como se explicará más adelante. Aunque antes se consideraba que el HBV era un virus singular, ahora se incluye dentro de una familia de virus de animales, los hepadnavirus (virus DNA hepatotropos) y se clasifica como hepadnavirus de tipo 1. Hay virus similares que infectan algunas especies de marmotas, ardillas terrestres y arbóreas, y al pato de Pekín, por citar sólo los más conocidos. Lo mismo que el HBV, todos estos virus muestran las tres variedades morfológicas características, tienen equivalentes de los antígenos de la envoltura y de la nucleocápside del HBV, se multiplican dentro del hígado pero están presentes fuera de él, contienen su propia polimerasa de DNA endógena, tienen genomas que en parte son bicatenarios y en parte monocatenarios, se asocian con hepatitis agudas y crónicas, así como con carcinoma hepatocelular, y disponen de una estrategia de multiplicación única entre los virus DNA pero característica de los retrovirus. En lugar de duplicar directamente su DNA a partir de una plantilla de DNA, los hepadnavirus dependen de una transcripción inversa (efectuada por la polimerasa de DNA) de una cadena de DNA de polaridad negativa a partir de un RNA pregenómico intermediario. Después, la polimerasa de DNA dependiente de DNA transcribe una cadena de DNA de polaridad positiva desde la plantilla de polaridad negativa, y en el núcleo del hepatocito esa cadena positiva es convertida en DNA circular cerrado por un enlace covalente. A su vez, ese DNA circular sirve de plantilla para el RNA mensajero y el RNA pregenómico. Las proteínas víricas son traducidas por el RNA mensajero, y las proteínas y el genoma son empacados en viriones y secretados fuera del hepatocito. Aunque el HBV es difícil de cultivar *in vitro* según el procedimiento tradicional a partir de muestras clínicas, se ha conseguido transfectar varias líneas celulares con DNA del HBV. Estas células transfectadas favorecen la multiplicación *in vitro* del virus completo y de sus proteínas constituyentes.

FIGURA 285-3.



La estructura genómica compacta del HBV, con genes superpuestos, permite al HBV codificar la síntesis de múltiples proteínas. El gen S codifica la proteína "mayor" de la envoltura, HBsAg. Los genes pre-S1 y pre-S2, situados antes ("corriente arriba") del gen S, se combinan con éste para codificar dos proteínas muy grandes, la proteína "intermedia", producto de pre-S2 + S, y la proteína "grande", producto de pre-S1 + pre-S2 + S. El gen de mayor tamaño es el P, que codifica la polimerasa de DNA. El gen C codifica dos proteínas de la nucleocápside: HBeAg, una proteína soluble secretada (inicio a partir de la región pre-C del gen) y HBcAg, la proteína intracelular del núcleo (inicio después de pre-C). El gen X codifica la síntesis de HBxAg, que puede transactivar la transcripción de genes víricos y celulares; su importancia clínica se desconoce, pero puede contribuir a la carcinogenia al unirse a p53.

Proteínas y partículas víricas

De los tres tipos de partículas del HBV (cuadro 285-1), las más abundantes son las partículas de 22 nm, que pueden presentar forma esférica o de filamentos largos; antigénicamente no difieren de la proteína superficial externa o la proteína de la envoltura del HBV, y se considera que representan un exceso de proteína de la envoltura vírica. En una proporción en suero 100 o 1 000 veces menor que las esferas y túbulos, se encuentran unas partículas más grandes (de 42 nm), esféricas, con doble cubierta, que son viriones íntegros del HBV (fig. 285-1). La proteína de la envoltura que se expresa en la superficie externa del virión y en las estructuras tubulares y esféricas de menor tamaño se denomina *antígeno de superficie de la hepatitis B* (*hepatitis B surface antigen*, HBsAg). La concentración de HBsAg y de partículas víricas en la sangre puede alcanzar 500 μg/ml y 10 trillones de partículas/ml, respectivamente. La proteína de la envoltura o HBsAg es el producto del gen S del virus de la hepatitis B.

Cuadro 285-1. Nomenclatura y características de los virus de la hepatitis

Tipo de hepatitis	Partícula vírica	Morfología	Genoma[a]	Clasificación	Antígeno (s)	Anticuerpos	Datos destacables
HAV	27 nm	Icosaédrico, sin envoltura	RNA de 7.5 kb, lineal, ss, +	Hepatovirus	HAV	Anti-HAV	Excreción temprana por las heces
							Diagnóstico: IgM anti-HAV
							Infección previa: IgG anti-HAV

HBV	42 nm	Virión de doble capa (superficie y núcleo) esférico	DNA de 3.2 kb circular ss/ds	Hepadnavirus	HBsAg	Anti-HBs	Virus transmitido por la sangre; estado de portador
					HBcAg	Anti-HBc	Diagnóstico fase aguda: HBsAg, IgM anti-HBc
					HBeAg	Anti-HBe	Diagnóstico fase crónica: IgG anti-HBc, HBsAg
							Marcadores de multiplicación: HBeAg, DNA del HBV
							Hígado, linfocitos, otros órganos
	27 nm	"Núcleo" y nucleocápside			HBcAg	Anti-HBc	La nucleocápside contiene DNA y polimerasa de DNA; presente en el núcleo de los hepatocitos; el HBcAg no circula; el HBeAg (soluble, no forma partículas) y el DNA del HBV circulan: correlación con la infecciosidad y con viriones completos
					HBeAg	Anti-HBe	
	22 nm	Esférico y filamentoso; representa material en exceso de la cubierta vírica			HBsAg	Anti-HBs	HBsAg detectable en >95% de los pacientes con hepatitis B aguda; se encuentra en suero, líquidos corporales y citoplasma de los hepatocitos; el anti-HBs aparece después de la infección: anticuerpo

							protector
HCV	40-60 nm, aproximadamente	Con envoltura	RNA de 9.4 kb, lineal, ss, +	Similar a los flavivirus	HCV	Anti-HCV	Agente de transmisión sanguínea, anteriormente denominado virus de la hepatitis no A, no B
					C100-3		Diagnóstico fase aguda: anti-HCV (C33c, C22-3, NS5), RNA del HCV
					C33c		Diagnóstico fase crónica: anti-HCV (C100-3, C33c, C22-3, NS5) y RNA del HCV; localización citoplásmica en los hepatocitos
					C22-3		
					NS5		
HDV	35-37 nm	Partícula híbrida con envoltura de HBsAg y centro del HDV	RNA de 1.7 kb, circular, ss, −	Se parece a los viroides y a los virus satélites de las plantas	HBsAg	Anti-HBs	Virus RNA defectuoso, necesita la función auxiliar del HBV (hepadnavirus); el antígeno del HDV está presente en el núcleo de los hepatocitos
					Antígeno del HDV	Anti-HDV	Diagnóstico: anti-HDV, RNA del HDV; coinfección HBV-HDV; IgM anti-HBc y anti-HDV; sobreinfección por HDV: IgG anti-HBc y anti-HDV

HEV	32-34 nm	Icosaédrico sin envoltura	RNA de 7.6 kb, lineal, ss, +	Similar a los alfavirus	Antígeno del HEV	Anti-HEV	Agente de hepatitis de transmisión entérica; raro en Estados Unidos; se detecta en Asia, países mediterráneos y Centroamérica
							Diagnóstico: IgM-IgG anti-HEV (métodos en desarrollo); virus en heces, bilis, citoplasma de los hepatocitos

[a] ss, monocatenario (*single-strand*); ss/ds, parcialmente monocatenario, parcialmente bicatenario (*single-strand/ double strand*); −, polaridad negativa; +, polaridad positiva.

Se han identificado varios subdeterminantes del HBsAg. Existe un antígeno reactivo de grupo en común, el *a*, presente en todos los especímenes de HBsAg. Además, el HBsAg puede contener uno de varios antígenos específicos de subtipo, denominados *d* o *y*, *w* o *r*, así como otros identificados más recientemente. Las cepas de hepatitis B forman uno de al menos ocho subtipos y siete genotipos (A-G). La distribución geográfica de genotipos y sus subtipos es variable: los genotipos A (que corresponden al subtipo *adw*) y D (*ayw*) predominan en Estados Unidos y en Europa, en tanto que los genotipos B (*adw*) y C (*adr*) predominan en Asia. La evolución clínica y el pronóstico son independientes del subtipo, pero informes preliminares sugieren que el genotipo B se vincula con una hepatopatía de evolución menos rápida y una menor posibilidad (o la aparición tardía) de carcinoma hepatocelular, en comparación con el genotipo C. Además, las mutaciones "previas al centro o núcleo" (precentrales) son las más frecuentes en algunos genotipos (véase más adelante en este capítulo).

Antes ("corriente arriba") del gen S se encuentran los genes pre-S (fig. 285-3), que codifican los productos génicos pre-S, entre los que figuran los receptores de superficie del HBV para la albúmina sérica humana polimerizada y para las proteínas de la membrana hepatocítica. La región pre-S en realidad está constituida por dos componentes, pre-S1 y pre-S2. Dependiendo de dónde se inicie el proceso de traducción del gen pueden sintetizarse tres productos diferentes del gen HBsAg. El producto proteínico del gen S es el HBsAg (*proteína mayor*), el producto de la región S más la región adyacente pre-S2 es la *proteína intermedia*, y el producto de las regiones pre-S1 más pre-S2 más S es la *proteína grande.* En comparación con las partículas pequeñas, esféricas y tubulares, del HBV, el virión completo de 42 nm contiene una mayor proporción de proteína grande. Durante la infección por el HBV se pueden detectar tanto las proteínas pre-S como sus respectivos anticuerpos, y el período de antigenemia pre-S parece coincidir con la síntesis de otros marcadores de multiplicación vírica, como se explicará más adelante.

El virión intacto de 42 nm contiene una partícula interna de la nucleocápside, de 27 nm. La síntesis de las proteínas de la nucleocápside es codificada por el gen C. El antígeno que se expresa en la superficie de la nucleocápside se denomina *antígeno central del virus de la hepatitis B* (*hepatitis B core antigen*, HBcAg), cuyo anticuerpo correspondiente es el anti-HBc. Un tercer antígeno del HBV es el *antígeno edel virus de la hepatitis B* (*hepatitis B e antigen*, HBeAg), una proteína soluble de la nucleocápside que no forma partículas y que difiere inmunológicamente del HBcAg, aunque también es un producto del gen C. El gen C tiene dos codones iniciadores, una región precentral y una región central (fig. 285-3). Si la traducción se inicia en la

región precentral, el producto proteínico es el HBeAg, que tiene un péptido señalizador que lo fija al retículo endoplásmico liso y permite la secreción del antígeno a la circulación. Si la traducción se inicia en la región central, el producto proteínico es el HBcAg, que carece de péptido señalizador y no se secreta, sino que se ensambla dentro de las partículas de la nucleocápside que se unen al RNA, incorporándolo, y que finalmente contienen el DNA del HBV. En la nucleocápside también se acomoda una polimerasa de DNA que controla la multiplicación y la reparación del DNA del HBV. Cuando se completa el empaque dentro de las proteínas víricas cesa la síntesis de la cadena de polaridad positiva incompleta; este hecho explica la zona discontinua monocatenaria y las variaciones en la longitud de dicha zona. Las partículas de HBcAg permanecen en el hepatocito, donde fácilmente se identifican mediante tinciones histoquímicas, y son exportadas tras su encapsulamiento por una cubierta de HBsAg. Por tanto, en el suero no circulan partículas centrales desnudas. La proteína de la nucleocápside que sí se secreta, el HBeAg, constituye un marcador cualitativo conveniente y fácilmente detectable de multiplicación del HBV y del grado de infecciosidad relativa.

Un suero HBsAg-positivo que contenga HBeAg tiene muchas más probabilidades de ser muy infeccioso, y de acompañarse de la presencia de viriones de hepatitis B y de DNA del HBV, como se explicará más adelante, que un suero HBeAg-negativo o anti-HBeAg-positivo. Por ejemplo, las mujeres embarazadas portadoras de HBsAg que son HBeAg-positivas transmiten de manera casi constante (en más de 90% de los casos) la infección por el virus de la hepatitis B a sus hijos, mientras que las mujeres portadoras de HBsAg con anti-HBe lo hacen en raras ocasiones (10 a 15% de los casos).

En los primeros momentos de la evolución de la hepatitis B aguda aparece HBeAg de forma transitoria; su desaparición augura una mejoría clínica y la resolución de la infección. En una infección aguda, la persistencia del HBeAg en el suero durante más de tres meses puede indicar que se va a desarrollar una infección crónica, mientras que su presencia durante la hepatitis B crónica se asocia a multiplicación vírica activa, infecciosidad y lesión inflamatoria del hígado.

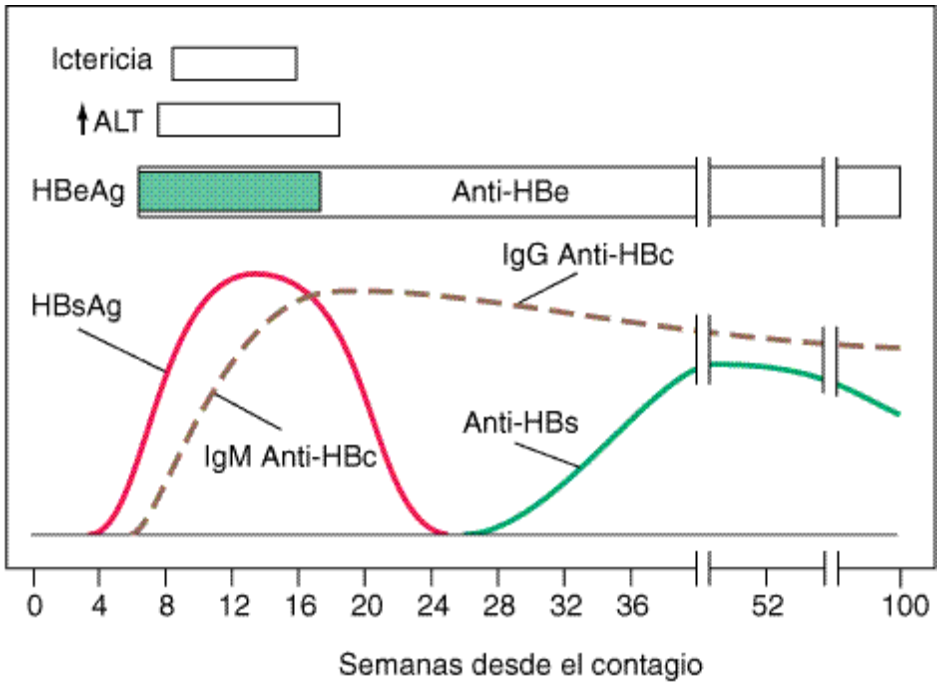
El tercero de los genes del HBV, el gen P (fig. 285-3), es el más grande y codifica la síntesis de la polimerasa de DNA; como ya se dijo, esta enzima posee actividades de la polimerasa de DNA dependiente de DNA y de transcriptasa inversa dependiente de RNA. El cuarto gen es el X, que codifica la síntesis de una proteína pequeña que no forma partículas, antígeno x de hepatitis B (*hepatitis B x antigen*, HBxAg), y que ha mostrado su capacidad de transactivar la transcripción de genes víricos y celulares (fig. 285-3). En el citoplasma, HBxAg efectúa la liberación de calcio (posiblemente de la mitocondria), que activa las vías de transducción de señales que a fin de cuentas estimulan la transcripción inversa de HBV y la réplica de DNA de HBV. La transactivación mencionada quizá intensifique la réplica de HBV, lo cual ocasiona la "asociación" clínica observada entre la expresión de HBxAg y los anticuerpos contra dicho antígeno en individuos con hepatitis crónica grave y carcinoma hepatocelular. La actividad transactivadora puede intensificar la transcripción y la réplica de otros virus además del HBV, como el VIH. Los elementos celulares transactivados por X incluyen el gen del interferón gamma humano y los genes de histocompatibilidad mayor de clase I; existe la posibilidad de que tales efectos contribuyan a la mayor susceptibilidad de los hepatocitos infectados por HBV a la acción de linfocitos T citolíticos. La expresión de X también induce la muerte celular programada (apoptosis).

Marcadores serológicos y virológicos

Tras la infección por el HBV, el primer marcador vírico detectable en el suero es el HBsAg (fig. 285-4). La presencia de HBsAg circulante precede a las elevaciones de la actividad de aminotransferasas séricas y a los síntomas clínicos, y se sigue detectando durante toda la fase ictérica o sintomática de la hepatitis B aguda e incluso después. En los casos típicos, el HBsAg deja de detectarse al cabo de uno o dos meses de la aparición de la ictericia y raras veces persiste más de seis meses. Una vez que desaparece el HBsAg, se detecta en el suero el anticuerpo contra HBsAg (anti-HBs), que a partir de entonces persiste indefinidamente. Dado que el HBcAg está enclaustrado dentro de una cubierta de HBsAg, no se detecta con los métodos habituales en el suero de

los pacientes con infección por el HBV. Por otra parte, el anti-HBc es fácil de detectar en el suero al cabo de una a dos semanas de la aparición de HBsAg, y semanas o meses antes de que existan concentraciones detectables de anti-HBs. Dado que existe variabilidad en el momento de aparición de anti-HBs tras la infección por el HBV, en ocasiones hay un espacio de varias semanas, o mayor, entre la desaparición del HBsAg y la aparición de anti-HBs. Durante este período de "discontinuidad" o "ventana", el anti-HBc puede constituir una prueba serológica de infección actual o reciente por HBV; de hecho, la sangre con anti-HBc en ausencia de HBsAg o de anti-HBs ha transmitido la hepatitis B postransfusional. Sin embargo, debido en parte a que la sensibilidad de los inmunoanálisis para HBsAg y anti-HBs ha mejorado, este período de ventana es raro en la actualidad. En algunas personas, transcurridos varios años desde la infección por el HBV el anti-HBc puede persistir en la sangre durante más tiempo que el anti-HBs. Por tanto, la detección aislada de anti-HBc no indica necesariamente multiplicación vírica activa; la mayor parte de las veces en que se detecta sólo anti-HBc, la infección por el virus de la hepatitis B ocurrió en un pasado lejano. En raras ocasiones, sin embargo, la presencia aislada de anti-HBc es signo de un bajo nivel de viremia de hepatitis B en el que el HBsAg está por debajo del umbral de detección; a veces el anti-HBc representa una reactividad inmunitaria cruzada o falsamente positiva. La diferenciación entre infección reciente o antigua por el HBV puede lograrse determinando el tipo de inmunoglobulina que constituye el anti-HBc. El anti-HBc de tipo IgM (IgM anti-HBc) predomina más o menos los seis primeros meses después de producida la infección aguda, mientras que la IgG anti-HBc es el tipo predominante de anti-HBc transcurrido este período. Por tanto, los pacientes con hepatitis B actual o reciente, incluidos los que están en la fase de ventana de anti-HBc, tienen IgM anti-HBc en el suero. En aquellos pacientes que se recuperaron de hepatitis B en un pasado lejano y en los portadores de infección crónica por el HBV, el anti-HBc es sobre todo de tipo IgG. En raras ocasiones (en no más de 1 a 5% de los enfermos con infección aguda por el HBV), la concentración de HBsAg resulta demasiado baja para ser detectada; en estos casos, la presencia de IgM anti-HBc sirve para establecer el diagnóstico de hepatitis B aguda. En los escasos pacientes con hepatitis B crónica en los que aparece anti-HBc de forma aislada porque la concentración de HBsAg se halla por debajo del umbral de sensibilidad de los inmuno-análisis disponibles (portadores de bajo nivel), el anti-HBc es de tipo IgG. En general, la positividad de anti-HBs y anti-HBc en las personas que se han recuperado de hepatitis B persiste indefinidamente.

FIGURA 285-4.



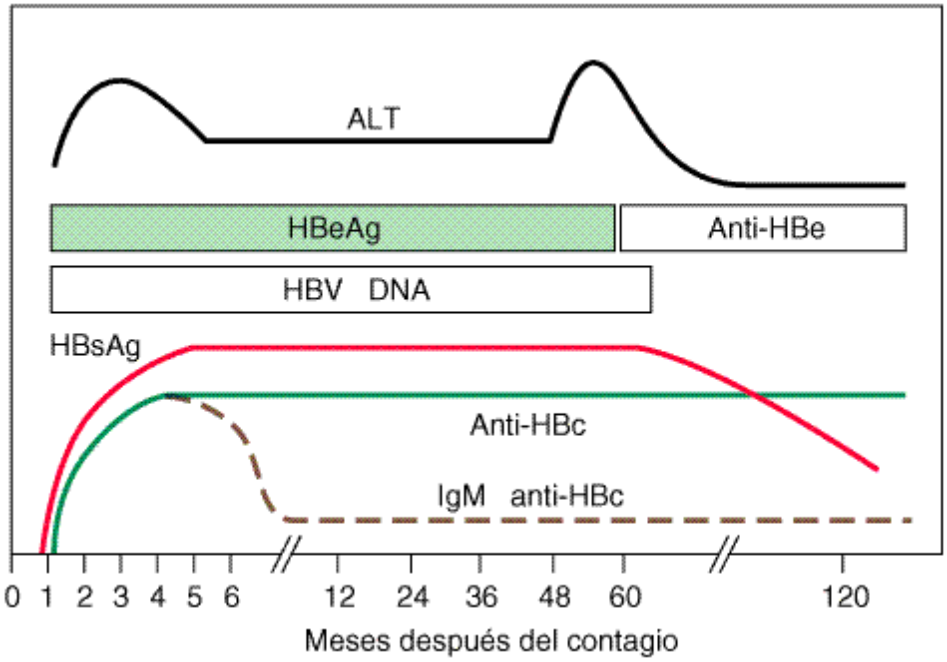
Esquema de los rasgos clínicos y de laboratorio característicos de la hepatitis vírica aguda de tipo B.

La asociación temporal entre la aparición de anti-HBs y la resolución de la infección por el HBV, junto con la observación de que las personas con anti-HBs en el suero están protegidas contra la reinfección por el HBV, sugiere que el *anticuerpo protector es el anti-HBs.* Por tanto, las estrategias de prevención de la infección por el HBV se basan en dotar a las personas vulnerables de anti-HBs circulante (véase más adelante). En ocasiones, en 10 a 20% de los pacientes con hepatitis B crónica se detectan anti-HBs de baja afinidad en bajas concentraciones. Este anticuerpo está dirigido contra un determinante de subtipo diferente del que presenta el HBsAg que porta el paciente; se considera que su presencia refleja el estímulo de un clon relacionado de células productoras de anticuerpos, pero carece de significado clínico y no es un anuncio de la resolución inminente de la hepatitis B.

El otro marcador serológico de infección por el HBV fácilmente detectable, el HBeAg, aparece al mismo tiempo o poco después que el HBsAg. Su aparición coincide en el tiempo con tasas elevadas de multiplicación vírica y refleja la presencia de viriones íntegros y de DNA del HBV circulantes. Durante los períodos de máxima multiplicación también se expresan las proteínas pre-S1 y pre-S2, pero los métodos de detección de estos productos génicos no están disponibles de manera sistemática. En las infecciones de evolución limitada por el HBV, el HBeAg deja de detectarse poco tiempo después de que el aumento de la actividad de aminotransferasas alcance el máximo y antes de que desaparezca el HBsAg; a continuación aparece el anti-HBe, coincidiendo con un período de infecciosidad relativamente más baja (fig. 285-4). Dado que los marcadores de multiplicación del HBV aparecen de manera transitoria durante la infección aguda, la determinación de estos marcadores tiene poca utilidad en los casos típicos de infección aguda por el HBV. Por el contrario, los marcadores de multiplicación vírica proporcionan valiosa información en los pacientes con infecciones prolongadas.

Tomando como punto de partida el perfil típico de marcadores de las infecciones agudas por el HBV, en la infección crónica el HBsAg continúa detectándose más de seis meses, el anti-HBc es sobre todo del tipo IgG y el anti-HBs no se detecta, o sólo en concentraciones reducidas (véanse "Datos de laboratorio" más adelante) (fig. 285-5). Durante el período inicial de la infección crónica por el HBV se puede observar DNA del HBV tanto en el suero como en los núcleos de los hepatocitos, donde está presente en forma libre o episómica. Esta *fase multiplicativa* de la infección por el HBV corresponde al período de mayor infecciosidad y de máxima lesión hepática; el HBeAg es un marcador cualitativo y el DNA del HBV un marcador cuantitativo de esta fase multiplicativa, durante la cual circulan las tres formas de HBV, incluidos los viriones íntegros. Con el paso del tiempo, la fase multiplicativa de la infección crónica por el HBV da paso a una *fase* relativamente *no multiplicativa.* Esto ocurre a un ritmo de casi 10% anual y se acompaña de seroconversión del HBeAg-positivo a anti-HBe-positivo. En la mayor parte de los casos, esta seroconversión coincide con un aumento agudo y transitorio, similar a una hepatitis aguda, de la actividad de las aminotransferasas, que se atribuye a la eliminación mediada por inmunidad celular de los hepatocitos infectados por el virus. En la fase no multiplicativa de la infección crónica, si se detecta el DNA del HBV en el núcleo de los hepatocitos, suele estar integrado en el genoma del hospedador. En esta fase sólo circulan formas esféricas y tubulares del HBV, pero *no viriones íntegros*, y el daño hepático tiende a mejorar. Muchos de estos pacientes serían clasificados como *portadores asintomáticos del HBV*. En realidad, la clasificación como *multiplicativo* y *no multiplicativo* es sólo relativa; incluso en la denominada fase no multiplicativa puede detectarse multiplicación del HBV utilizando sondas de amplificación muy sensibles, como la reacción en cadena de la polimerasa (*polymerase chain reaction*, PCR). Sin embargo, esta diferenciación conserva su utilidad fisiopatológica y clínica. En ocasiones, una infección no multiplicativa por el HBV se transforma en una infección multiplicativa. Esta reactivación espontánea se acompaña de la reexpresión del HBeAg y del DNA del HBV, y algunas veces de IgM anti-HBc, así como de una exacerbación de la lesión hepática.

FIGURA 285-5.



Esquema de los rasgos de laboratorio típicos de la hepatitis vírica B crónica. El HBeAg y el DNA del HBV se pueden detectar en el suero durante la fase multiplicativa de la infección crónica, que se acompaña de infecciosidad y lesión hepática. La seroconversión de la fase multiplicativa en la fase no multiplicativa se produce a un ritmo aproximado de 10 a 15% al año y va precedida de una elevación de la actividad de ALT similar a la de la hepatitis aguda; durante la fase no multiplicativa, la infecciosidad y el daño hepático son limitados.

Variantes moleculares

Ocurren variaciones en cualquier punto del genoma del HBV, y las variantes del HBV aisladas en casos clínicos en que no se expresan proteínas víricas típicas se han atribuido a mutaciones únicas o múltiples de diversos loci génicos. Por ejemplo, se han identificado variantes que carecen de proteínas de la nucleocápside o de la envoltura, o de ambas. Hay dos tipos de mutaciones del HBV que han merecido una atención especial; una de ellas se identificó inicialmente en los países mediterráneos, en pacientes con un perfil serológico poco habitual.
Estos enfermos padecían una infección crónica grave por el HBV y el DNA del virus era detectable, pero tenían anti-HBe en lugar de HBeAg. Se comprobó que estos pacientes estaban infectados por un HBV mutado que albergaba una mutación en la región precentral que hacía que el virus fuera incapaz de codificar la síntesis de HBeAg. Aunque se conocen varios puntos de posible mutación en la región pre-C, la región del gen C necesaria para que se exprese el HBeAg (véase antes "Virología y etiología"), la más frecuente en estos enfermos es una sustitución de una única base, G por A, en el nucleótido 1896 del antepenúltimo codón del gen pre-C. Esta sustitución origina el cambio de codón TGG para el triptófano por el codón de detención (TAG), lo cual impide que se traduzca el HBeAg. Otra mutación en la región promotora del centro ("núcleo" o *core*) impide que se transcriba la región que codifica la síntesis de HBeAg y da lugar a un fenotipo negativo para el HBeAg.
Los pacientes con estas mutaciones en la región precentral, incapaces de segregar HBeAg, tienden a sufrir una enfermedad hepática grave que evoluciona rápidamente hacia la cirrosis. En un mismo paciente pueden coexistir un HBV "tipo normal" con un HBV con mutaciones en la región precentral, o puede emerger un HBV mutado durante la infección por el HBV normal. Además, en Israel y Japón se han producido brotes epidémicos de hepatitis B fulminante atribuidos a una fuente común de infección por un mutante precentral. Sin embargo, en Estados Unidos y en Europa occidental la hepatitis B fulminante se produce en pacientes infectados por el tipo normal del HBV, sin que haya mutantes precentrales, y tanto éstos como otros virus con mutaciones en otras regiones del genoma del HBV aparecen con cierta frecuencia en los pacientes con formas más leves, típicas y de evolución limitada de infección por el HBV. La hepatitis B mutante precentral es la forma identificada más frecuentemente de hepatitis B en países mediterráneos y en Europa. En Estados Unidos, donde prevalece el genotipo A de HBV (una menor propensión a la mutación G1896A), es mucho menos frecuente el HBV mutante

a nivel precentral. Entre las características de la hepatitis B crónica sin el antígeno HBe están menores niveles de DNA de HBV y fluctuaciones periódicas en la actividad necroinflamatoria hepática.

La segunda variedad importante de mutantes del HBV son los *mutantes de escape*, en los que ocurre la sustitución de un solo aminoácido, arginina por glicina, en la posición 145 del determinante inmunodominante *a,* compartido por todos los subtipos de HBsAg. Esta modificación del HBsAg tiene como consecuencia un cambio crítico en la conformación, que da lugar a la pérdida de la actividad neutralizante del anti-HBs. Este mutante específico HBV/*a* se ha observado en dos situaciones, de inmunización activa y pasiva, en las que la presión inmunitaria humoral puede favorecer una modificación evolutiva ("escape") en el virus en un pequeño número de receptores de vacuna de la hepatitis B que adquieren la infección por el HBV a pesar de la aparición previa de anti-HBs neutralizante, y en receptores de un trasplante hepático que fueron sometidos a éste como consecuencia de una hepatitis B y que fueron tratados con una preparación muy potente de anti-HBs monoclonal humano. Aunque estas mutaciones no se han observado con frecuencia, el que ocurran hace temer que puedan complicar las estrategias de vacunación y el diagnóstico serológico.

Localizaciones extrahepáticas

Los antígenos de la hepatitis B y el DNA del HBV se han identificado fuera del hígado, en sitios como ganglios linfáticos, médula ósea, linfocitos circulantes, bazo y páncreas. Aunque el virus no parece asociarse a lesión hística (tisular) en cualquiera de estas localizaciones extrahepáticas, se ha aducido su presencia en estos reservorios "remotos" para explicar la recurrencia de la infección por el HBV después de un trasplante hepático ortotópico. No se sabe aún lo suficiente sobre la importancia clínica del HBV extrahepático.

Hepatitis D

El agente delta de la hepatitis, o HDV, es un virus RNA defectuoso que coinfecta con el HBV (o con otros hepadnavirus) y que necesita de su ayuda funcional para multiplicarse y expresarse. El agente delta es un virus sensible al formol ligeramente más pequeño que el HBV (mide 35 a 37 nm) y que tiene estructura híbrida. Su nucleocápside expresa el antígeno delta, que no muestra analogía con ninguno de los antígenos del HBV, y contiene el genoma vírico. El núcleo del virus delta está "encapsulado" dentro de un envoltorio externo de HBsAg que no se diferencia del de HBV, salvo por la proporción de las proteínas mayor, intermedia y grande del HBsAg. El genoma es pequeño (1 700 nucleótidos), circular, constituido por RNA monocatenario (de polaridad negativa), sin analogía con el DNA del HBV (excepto en una pequeña zona del gen de la polimerasa), pero con características propias del modelo de multiplicación circular giratoria frecuente en los genomas de los virus satélites de las plantas o viroides. El RNA del HDV contiene muchas zonas de complementariedad interna; por tanto, puede plegarse sobre sí mismo mediante pareamiento interno de bases para formar una estructura alargada, poco común y muy estable. El RNA de HDV necesita de la polimerasa II de RNA del hospedador para multiplicarse, vía la síntesis de RNA dirigida por RNA, por transcripción del RNA genómico en un RNA antigenómico complementario (cadena positiva); a su vez, el RNA antigenómico sirve de plantilla para la síntesis ulterior de RNA genómico. Entre los RNA genómico y antigenómico de HDV se identifican regiones codificadoras de nueve proteínas. El antígeno delta, producto de la cadena antigenómica, existe en dos formas, una especie pequeña con 195 aminoácidos que facilita la réplica del RNA de HDV, y otra especie grande de 214 aminoácidos que al parecer suprime la réplica, pero que se necesita para el ensamblado del antígeno en los viriones. Se ha demostrado que los antígenos delta se unen directamente a la polimerasa II de RNA, y con ello estimulan la transcripción. Aunque el apoyo funcional del HBV resulta esencial para que se originen los viriones completos de hepatitis D y se produzca el daño hepático, la multiplicación intracelular del RNA del HDV es posible sin que haya HBV. Se ha descrito la existencia de heterogeneidad genómica en muestras de HDV, pero no se ha señalado que esta diversidad genética tenga consecuencias fisiopatológicas o clínicas.

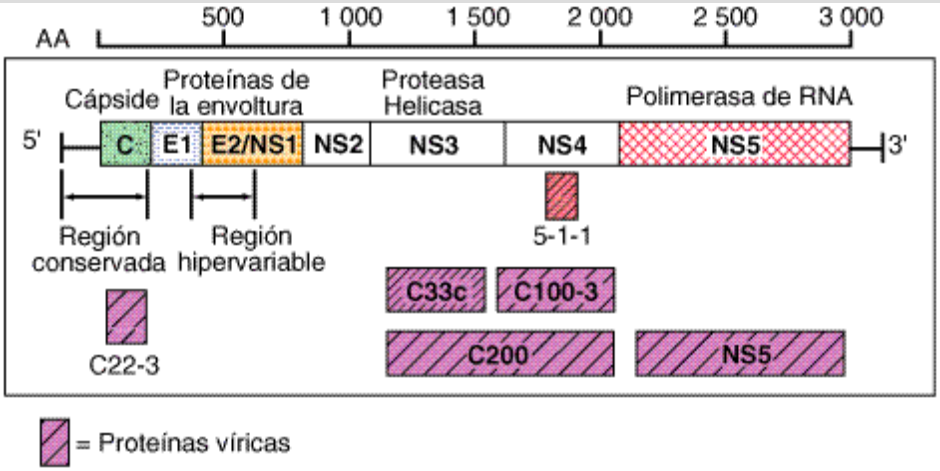
El HDV puede infectar a una persona simultáneamente con el HBV (*coinfección*) o sobreinfectar a un individuo que ya está infectado por el HBV (*sobreinfección*); cuando la infección por el HDV es transmitida por un individuo con

un subtipo HBsAg determinado a un receptor positivo para HBsAg que tiene un subtipo diferente, el agente HDV asume el subtipo de HBsAg del receptor y no el del donante. Dado que el HDV depende por completo del HBV, la duración de la infección por el HDV es determinada por la duración de la infección por el HBV (y no puede rebasarla). El antígeno del HDV se expresa sobre todo en los núcleos de los hepatocitos y ocasionalmente aparece en el suero. Durante la fase aguda de la infección por el HDV predomina el anti-HDV de tipo IgM, y pueden transcurrir 30 a 40 días desde la aparición de los síntomas antes de que pueda detectarse anti-HDV. En la infección de curación espontánea, el anti-HDV está presente en títulos bajos y de manera transitoria; raras veces continúa tras la desaparición del HBsAg y del antígeno del HDV. En la infección crónica por el HDV, el anti-HDV circula en concentraciones elevadas y se detectan anti-HDV de tipo IgM e IgG. Durante la multiplicación del HDV se pueden detectar antígeno del HDV en el hígado y RNA del HDV en el suero y el hígado.

Hepatitis C

El virus de la hepatitis C, que antes de ser identificado se denominaba "de la hepatitis no A, no B", es un virus de RNA de 9 600 nucleótidos, con "sentido positivo", monocatenario y lineal, cuyo genoma es semejante en organización al de los flavivirus y pestivirus; es el único miembro del género *Hepacivirus* en la familia Flaviviridae. El genoma de este virus contiene un solo marco grande y abierto de lectura (gen) que codifica una poliproteína vírica de unos 3 000 aminoácidos. El extremo 5' del genoma es una región no traducida (que contiene un sitio de entrada ribosómica interna) adyacente a los genes de las proteínas estructurales, la proteína central de la nucleocápside y dos glucoproteínas de la envoltura, E1 y E2/NS1. La región 5' no traducida y el gen que codifica el centro se mantienen muy constantes en los diversos genotipos, pero las proteínas de la envoltura son codificadas por la región hipervariable, que cambia entre los distintos especímenes y permite al virus evadir la defensa inmunitaria del hospedador dirigida contra las proteínas accesibles de la cubierta del virus. El extremo 3' del genoma contiene los genes de las proteínas no estructurales (*nonstructural*, NS). El primer clon del HCV que se dio a conocer, 5-1-1, y la secuencia de nucleótidos que codifica la C100-3, que es la proteína recombinante del virus que se utilizó en el primer inmunoanálisis de detección de anticuerpos contra el HCV, están ubicados dentro del gen NS4, mientras que la polimerasa de RNA dependiente de RNA, merced a la cual se multiplica el HCV, es codificada por la región NS5 (fig. 285-6). Dado que el HCV no se multiplica a través de un DNA intermediario, no se integra en el genoma del hospedador. Como el HCV suele circular en concentraciones muy bajas, resulta difícil visualizar las partículas del virus, con un diámetro estimado de 40 a 60 nm. Aun así, el índice de multiplicación del HCV es altísimo y llega a 10^{12} viriones al día; su vida media es de 2.7 h. El chimpancé es un modelo animal útil, pero difícil de manejar. Ha sido compleja la multiplicación *in vitro*, pero se han descrito líneas de células derivadas del carcinoma hepatocelular (sistemas de replicón) que sustentan la réplica de RNA de HCV genéticamente manipulado, completo o truncado (pero no viriones intactos). No se cuenta con un modelo sólido y duplicable en un animal pequeño, pero se ha corroborado la réplica de HCV en un modelo de ratón inmunodeficiente que contenía explantes de hígado humano.

FIGURA 285-6.



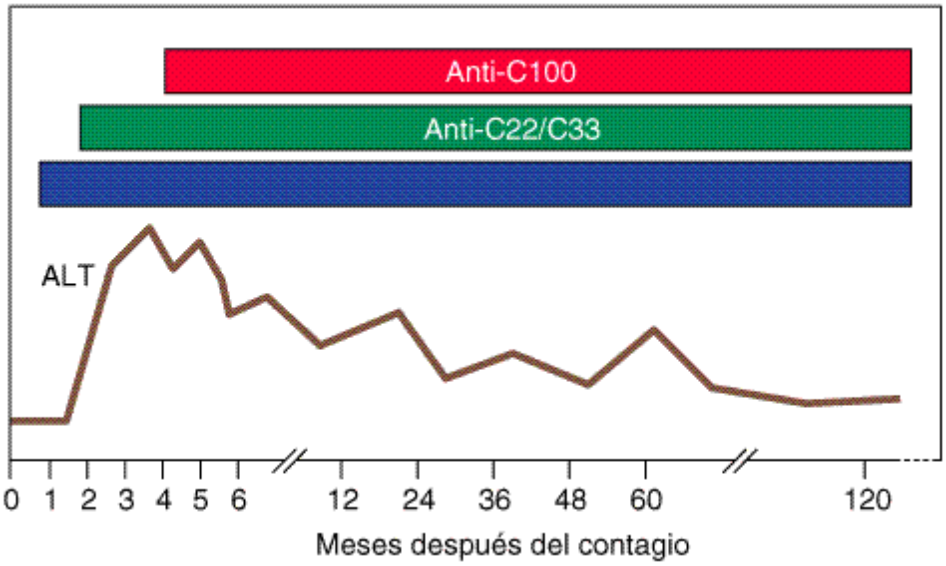
Organización del genoma del virus de la hepatitis C y de sus proteínas asociadas. Los genes estructurales en el extremo 5' son la región de la nucleocápside, C, y las regiones de la envoltura, E1 y E2. La región no traducida 5' y la región C están muy conservadas en los diferentes especímenes, mientras que el dominio de la envoltura E2/NS1 contiene la región hipervariable. En el extremo 3' hay cinco regiones no estructurales (*nonstructural,* NS). Las proteínas víricas incluidas en los inmunoanálisis de primera generación (C100-3), segunda generación (C200, que es una proteína de fusión de C100-3 y C33c, y C22-3) y tercera generación (C22-3, C200 o C33c y C100-3, y NS5), y en el análisis de inmunotransferencia recombinante (5-1-1, C100-3, C33c, C22-3, NS5), se presentan bajo sus correspondientes genes (AA, aminoácido).

Mediante secuenciación de nucleótidos se han identificado al menos seis genotipos diferentes de HCV, y algunos subtipos. Los genotipos difieren uno de otro en su homología de secuencia en 30% o más. Como las divergencias entre los especímenes del HCV pertenecientes a un genotipo o un subtipo y aislados en un mismo hospedador pueden no ser suficientes para definir un genotipo diferente, estas diferencias intragenotípicas se denominan *cuasiespecies*, y difieren en su homología de secuencia tan sólo en un pequeño porcentaje. La diversidad de genotipos y cuasiespecies del HCV, debida a su elevada tasa de mutación, interfiere en una inmunidad humoral eficaz. Se ha demostrado la existencia de anticuerpos neutralizantes contra el HCV, pero suelen ser de breve duración y no se ha probado que la infección por el HCV induzca inmunidad duradera contra la reinfección por diferentes especímenes víricos o incluso por el mismo espécimen. Por tanto, tras la infección aguda por el HCV no parece que se desarrolle inmunidad *heteróloga* ni *homóloga*. Algunos genotipos del HCV están presentes en todo el mundo, mientras que otros muestran una mayor limitación geográfica. Además, existen diferencias en los genotipos en cuanto a su capacidad de reacción a los antivíricos; sin embargo, no han sido corroborados los primeros informes de diferencias en la capacidad patógena de un genotipo a otro.

Como ya se dijo, el primer análisis disponible detectaba anticuerpos contra C100-3, un polipéptido recombinante derivado de la región NS4 del genoma. En la mayoría de los pacientes con hepatitis C aguda, el anticuerpo detectado por este método aparecía uno y tres meses después del comienzo de la hepatitis aguda, pero a veces no lo hacía sino hasta transcurrido un año o más. Los análisis de segunda generación incluyen la proteína recombinante C22-3 de la región nucleocapsídica del centro, y la C33c (expresada en combinación con la proteína C100-3 como C200) de la región NS3; estos métodos son más sensibles (casi 20% más) y detectan el anti-HCV 30 a 90 días antes, durante la fase de hepatitis aguda. Un inmunoanálisis de tercera generación, que incluye proteínas de la región NS5 y sustituye algunas proteínas recombinantes por péptidos sintéticos, detecta anti-HCV incluso antes. Como las pruebas anti-HCV carecen de especificidad en algunas muestras clínicas, se ha puesto a punto un análisis complementario de inmunotransferencia recombinante. La reactividad de un inmunoanálisis se "confirma" mediante incubación con una tira de nitrocelulosa que contiene bandas individuales de proteínas recombinantes o sintéticas del HCV. Este método permite la identificación individualizada de anticuerpos contra proteínas víricas estructurales y no estructurales e identifica falsos positivos asociados con especificidades no víricas. Los métodos de inmunotransferencia (*immunobloting*), a pesar de ser útiles para corroborar la validez de muestras reactivas a la presencia de anti-HCV, especialmente en individuos con escasa probabilidad previa de infección verdadera (como los donantes de sangre) o en pacientes con

actividad "desorientadora" en suero (como la que genera el factor reumatoide) y que pueden presentar reactividad positiva falsa de anticuerpos, han sido sustituidos por métodos de RNA de HCV. El indicador más sensible es la presencia de dicho RNA, que necesita amplificación molecular por PCR o amplificación mediada por transcripción (*transcription-mediated amplification*, TMA) (fig. 285-7). Un método alternativo para detectar el RNA del HCV más fácil de automatizar pero con sensibilidad una o dos veces menor es la hibridación con DNA complementario de cadena ramificada. El RNA del HCV se puede detectar al cabo de pocos días de haber sufrido la exposición al virus, mucho antes de que aparezca el anti-HCV, y tiende a persistir mientras dure la infección por el HCV; sin embargo, en los pacientes con infección crónica por el HCV es posible que el RNA del HCV se detecte sólo de manera intermitente. La utilización de sondas moleculares sensibles para el RNA del HCV ha puesto de manifiesto la existencia del HCV con actividad multiplicativa en los linfocitos de la sangre periférica de personas infectadas; sin embargo, igual que ocurre con la presencia del HBV en los linfocitos, se ignora la trascendencia clínica de la infección linfocítica por el virus de la hepatitis C.

FIGURA 285-7.



Esquema de los datos de laboratorio característicos de la hepatitis C aguda con evolución hacia la cronicidad. El RNA del HCV es el dato inicial, que precede a la elevación de la ALT y a la aparición de anti-HCV. La aparición del anticuerpo contra C100, detectable con los análisis de primera generación, tarda uno a tres meses más que la aparición de anticuerpos contra C22 y C33, que están incluidos en los inmunoanálisis de segunda generación. El anti-HCV detectable con análisis de segunda generación aparece ya durante la hepatitis C aguda.

Hepatitis E

El HEV es el responsable de lo que antes se denominaba *hepatitis no A no B epidémica* o de *transmisión enteral.* Es un virus de transmisión enteral que se encuentra principalmente en India y el resto de Asia, África y Centroamérica. Este agente, con características epidemiológicas que recuerdan las de la hepatitis A, es un virus similar al HAV, sin cubierta, de 32 a 34 nm, con genoma de 7 600 nucleótidos, de RNA monocatenario y sentido positivo. El HEV tiene tres marcos de lectura abierta (genes), el mayor de los cuales codifica la síntesis de proteínas no estructurales implicadas en la multiplicación del virus. El gen de tamaño intermedio codifica la síntesis de la proteína de la nucleocápside, y el más pequeño, cuya función se desconoce, codifica proteínas contra las cuales aparecen anticuerpos en el suero humano. Todos los especímenes de HEV pertenecen, en principio, a un único serotipo, a pesar de que existe una heterogeneidad genómica de hasta 25%. Sin embargo, no existe analogía genómica o antígena entre el HEV y el HAV u otros picornavirus, y el HEV, aunque parecido a los calicivirus, parece tener los suficientes rasgos diferenciales respecto a otros agentes para merecer una nueva clasificación propia dentro del grupo de los alfavirus. El virus se ha detectado en heces, bilis e hígado, y se excreta por las heces en la fase final del período de incubación; se producen respuestas inmunitarias

contra antígenos víricos desde fases muy tempranas de la infección aguda. Se detectan anticuerpos anti-HEV IgM e IgG, pero disminuyen rápidamente tras la infección aguda hasta alcanzar valores muy bajos al cabo de nueve a 12 meses. En la actualidad no hay métodos serológicos para detectar la infección por el HEV disponibles en la práctica clínica habitual.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Patogenia

En circunstancias normales, no hay constancia de que ninguno de los virus de la hepatitis sea directamente citopático para los hepatocitos. Los datos disponibles sugieren que las manifestaciones clínicas y la evolución que siguen a la lesión hepática aguda propia de una hepatitis vírica son determinadas por las respuestas inmunitarias del hospedador.

Hepatitis B

Entre las hepatitis víricas, la inmunopatogenia de la hepatitis B ha sido la mejor estudiada. Ciertamente, la existencia de portadores asintomáticos del virus de la hepatitis B, con normalidad histológica y funcional del hígado, indica que dicho virus no ejerce un efecto citopático directo. El hecho de que pacientes con deficiencias en la inmunocompetencia celular sean más proclives a permanecer infectados crónicamente que a eliminar el virus, respalda la importancia de las respuestas inmunitarias celulares en la patogenia de la lesión hepática secundaria al virus de la hepatitis B. El modelo con mayor base experimental está constituido por células T citolíticas sensibilizadas específicamente para reconocer antígenos del hospedador y del virus B de la hepatitis en la superficie de las células hepáticas. Algunos datos de laboratorio hacen pensar que son proteínas de la nucleocápside (HBcAg y, posiblemente, HBeAg), presentes en la membrana celular en mínimas cantidades, los antígenos diana víricos que, junto con antígenos del hospedador, inducen a las células T citolíticas a destruir los hepatocitos infectados por el HBV. Se han invocado diferencias en la intensidad de la respuesta de las células T citolíticas y en la elaboración de las citocinas antivíricas por las células T para explicar las diferencias evolutivas entre los pacientes que se recuperan tras sufrir una hepatitis aguda y aquéllos que evolucionan hacia una hepatitis crónica, y las existentes entre los que sufren una hepatitis leve y los afectados por una forma grave (fulminante) de infección aguda por el virus de hepatitis B.

Aunque durante la hepatitis B aguda se produce una intensa reacción citolítica T que elimina las células hepáticas infectadas por el virus, en chimpancés infectados experimentalmente se ha encontrado que más de 90% del DNA del HBV desaparece del hígado y de la sangre antes de que se produzca la infiltración máxima del hígado por las células T y antes de que aparezcan la mayor parte de los indicios bioquímicos e histológicos de lesión hepática. Esta observación sugiere que las citocinas inflamatorias, independientemente de los mecanismos antivíricos citopáticos, participan en el aclaramiento precoz del virus; se ha demostrado que este efecto representa la eliminación de los

productos intermedios multiplicativos del HBV del citoplasma y del DNA vírico circular (cerrado por enlace covalente) del núcleo de los hepatocitos infectados.

Continúa el debate sobre la importancia relativa de los factores víricos y del hospedador en la patogenia de la lesión hepática asociada con el HBV y su evolución. Como ya se dijo, las mutaciones genéticas del HBV en la región precentral se han vinculado con las formas evolutivas más graves de la infección por el HBV (hepatitis crónica grave y hepatitis fulminante), lo que sugiere que, en determinadas circunstancias, el grado de capacidad patógena depende del virus, no del hospedador. El hecho de que la infección concomitante por el HDV y el HBV se asocie a una lesión hepática más grave que la infección aislada por el HBV, y que las células transfectadas *in vitro* con el gen del antígeno del HDV (delta) expresen el antígeno del HDV y a continuación sufran necrosis en ausencia de cualquier influencia inmunitaria, son argumentos a favor de un efecto vírico sobre la capacidad patógena. Del mismo modo, en los pacientes sometidos a trasplante hepático por infección crónica por el HBV en fase terminal, a veces se produce una lesión hepática rápidamente progresiva en el nuevo hígado. Esta evolución clínica se asocia con un aspecto histológico poco habitual del nuevo hígado, la *hepatitis colestática fibrosante*, que, desde el punto de vista ultraestructural, representa un rebosamiento celular por cantidades ingentes de HBsAg. Esta observación sugiere que, bajo la influencia de los potentes fármacos inmunodepresores necesarios para impedir el rechazo del injerto, el HBV puede tener un efecto citopático directo sobre las células del hígado, independiente del sistema inmunitario.

Aunque no se conoce todavía el mecanismo exacto de la lesión hepática en la infección por el HBV, los estudios sobre las proteínas de la nucleocápside han arrojado cierta luz sobre la profunda tolerancia inmunológica al HBV en los niños nacidos de madres con infección crónica por el HBV con alta tasa de multiplicación (positivas para el HBeAg). En ratones transgénicos que expresan el HBeAg, la exposición intrauterina al HBeAg, que es lo suficientemente pequeño como para atravesar la placenta, induce tolerancia en las células T a las dos proteínas de la nucleocápside. A su vez, esto puede explicar por qué, cuando la infección se produce a una edad tan temprana de la vida, no tiene lugar la eliminación inmunitaria y se origina una infección larvada o indefinida.

Hepatitis C

Sin duda, las inmunorreacciones celulares y la elaboración por los linfocitos T de citocinas antivíricas contribuyen a contener la infección y la patogenia de la lesión hepática asociada con la hepatitis C. Quizá la infección por el HCV de las células linfoides también participe en la moderación de la respuesta inmunitaria al virus. En los pacientes con hepatitis C crónica se ha demostrado la presencia intrahepática de células citolíticas T restringidas al antígeno leucocítico humano (*human leukocyte antigen*, HLA) de clase I dirigidas contra los antígenos de la nucleocápside, la envoltura y la proteína vírica NS. Sin embargo, estas respuestas de los linfocitos T citolíticos específicas contra el virus no se corresponden adecuadamente con el grado de lesión hepática o con la recuperación. Aun así, ha surgido un consenso en pro de la participación, en la patogenia de la lesión de hígado vinculada con HCV, de las células T auxiliadoras CD4 activadas por virus, que a través de las

citocinas que elaboran estimulan a las células T citotóxicas CD8 específicas de HCV. Las respuestas mencionadas al parecer son más intensas en sujetos que se recuperan del ataque de HCV que en quienes tienen infección crónica. Diversos alelos del HLA se han asociado con la hepatitis C de evolución limitada, aunque estas asociaciones no son de aplicación universal. Finalmente, la reactividad cruzada entre los autoantígenos del hospedador y los víricos se ha invocado como una posible explicación del vínculo entre la hepatitis C y un subgrupo de pacientes que presentan hepatitis autoinmunitaria y anticuerpos contra el antígeno microsómico hepatorrenal (*liver-kidney microsomal*, LKM), anti-LKM (cap. 287).

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Manifestaciones extrahepáticas

La lesión hística mediada por inmunocomplejos parece tener un efecto patógeno en las manifestaciones extrahepáticas de la hepatitis B aguda. El síndrome ocasional prodrómico similar a la enfermedad del suero observado en la hepatitis B aguda al parecer depende del depósito de inmunocomplejos circulantes de HBsAg-anti-HBs en las paredes de vasos sanguíneos de los tejidos, lo cual activa el sistema de complemento y disminuye sus valores séricos.

Los pacientes con hepatitis B crónica pueden sufrir otras enfermedades por inmunocomplejos. Ocasionalmente se detecta una glomerulonefritis con síndrome nefrótico; en la membrana basal glomerular se han hallado depósitos de HBsAg, inmunoglobulinas y C3. Aunque la poliarteritis nudosa ocurre en mucho menos de 1% de los enfermos con infección por el HBV, de 20 a 30% de los enfermos con poliarteritis nudosa tienen HBsAg en el suero (cap. 306). En estos pacientes se ha comprobado que las arteriolas afectadas de mediano y pequeño tamaño contienen HBsAg, inmunoglobulinas y componentes del complemento. Otra manifestación extrahepática de la hepatitis vírica, la crioglobulinemia mixta esencial (*essential mixed cryoglobulinemia*, EMC), al principio se consideró asociada con la hepatitis B. Este trastorno se caracteriza clínicamente por artritis y vasculitis cutánea (púrpura palpable) y serológicamente por la presencia de inmunocomplejos circulantes capaces de precipitar en frío, que contienen más de un tipo de inmunoglobulina (caps. 264 y 306). Muchos sujetos con el síndrome tienen enfermedad crónica de hígado, pero es poco el vínculo con la infección por HBV; en vez de ello, una proporción sustancial muestra infección crónica por HCV, con complejos inmunitarios circulantes que contienen RNA de HCV. Otra manifestación extrahepática identificada de la hepatitis C crónica es la glomerulonefritis por inmunocomplejos.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Anatomía patológica

Las lesiones morfológicas típicas de todos los tipos de hepatitis vírica son similares y consisten en infiltrado panlobulillar de células mononucleares, necrosis de hepatocitos, hiperplasia de las células de Kupffer y grados variables de colestasis. Hay regeneración de hepatocitos, que se pone de manifiesto por numerosas figuras de mitosis, células multinucleadas y formación de "rosetas" o "seudoácinos". El infiltrado mononuclear está constituido sobre todo por linfocitos pequeños, aunque ocasionalmente se observan células plasmáticas y eosinófilos. La lesión celular hepática consiste en degeneración y necrosis de los hepatocitos, colapsos celulares, abombamiento de las células y degeneración acidófila de los hepatocitos (que forman los denominados cuerpos de Councilman). En la infección crónica por el HBV, pero no en la aguda, pueden observarse hepatocitos grandes con citoplasma de aspecto similar al vidrio esmerilado; se ha comprobado que estas células contienen HBsAg y se les puede identificar histoquímicamente con orceína o fucsina aldehídica. En la hepatitis vírica no complicada, la red de reticulina está conservada.

En la hepatitis C, la lesión histológica destaca a menudo por la escasa presencia de inflamación, el marcado incremento de la activación de las células del revestimiento sinusoidal, la existencia de cúmulos linfoides y de grasa (frecuente en el genotipo 3 y ligado al aumento de fibrosis) y, a veces, por lesiones de los conductos biliares cuyas células epiteliales parecen estar apiladas sin interrupción de la membrana basal. En la hepatitis D ocasionalmente se detecta esteatosis microvesicular. Un rasgo histológico frecuente en la hepatitis E es la presencia de colestasis intensa. También se ha descrito una variante colestática de hepatitis A aguda que se resuelve de forma muy lenta.

En algunos pacientes con hepatitis aguda se observa una lesión histológica más grave, la *necrosis hepática en puentes*, también denominada necrosis *subaguda* o *confluente.* La formación de "puentes" entre los lóbulos se debe a la desaparición de amplios grupos de células hepáticas, con colapso de la red de reticulina. De manera característica, el puente está formado por retículo condensado, detritos inflamatorios y células hepáticas en degeneración, y une entre sí espacios portales adyacentes, espacios portales con venas centrolobulillares o estas venas en sí. Se ha considerado que esta lesión tiene significado pronóstico; muchos de los pacientes en los que se describió inicialmente siguieron una evolución subaguda que terminó en la muerte al cabo de unas semanas o meses, en una hepatitis crónica grave o en una cirrosis posnecrótica. Investigaciones más recientes no han podido confirmar la asociación entre la necrosis en puentes y un pronóstico

tan nefasto en los pacientes con hepatitis aguda. Por tanto, aunque la presencia de esta lesión en los pacientes con hepatitis crónica posee significado pronóstico (cap. 287), su demostración durante la hepatitis aguda tiene menos significado y ya no se realizan biopsias hepáticas de forma sistemática para identificar esta lesión en los pacientes con hepatitis aguda. En la *necrosis hepática masiva* (hepatitis fulminante, atrofia aguda amarilla), el dato más llamativo en el estudio necroscópico es la presencia de un hígado pequeño, retraído y blando. El estudio histológico pone de manifiesto necrosis masiva y desaparición de hepatocitos en la mayor parte de los lobulillos, con colapso amplio y condensación de la red de reticulina. Si se necesita corroboración histológica en el tratamiento de la hepatitis fulminante o muy grave, cabe obtener tejido para biopsia por la vía transyugular guiada angiográficamente, que permite la práctica de este método invasor en presencia de alguna coagulopatía grave.

Por medio de estudios inmunohistoquímicos y de microscopia electrónica se han localizado HBsAg en el citoplasma y la membrana plasmática de hepatocitos infectados. A diferencia de ello, el HBcAg predomina en el núcleo, pero ocasionalmente se han identificado cantidades pequeñas en el citoplasma y en la membrana celular. El antígeno de HDV se localiza en el núcleo del hepatocito, en tanto que los antígenos de HAV, HCV y HEV se detectan en el citoplasma.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Epidemiología

Antes de que se dispusiera de pruebas serológicas para la identificación de los virus de la hepatitis, todos los casos de hepatitis vírica se etiquetaban como hepatitis "sérica" o "infecciosa". Sin embargo, los mecanismos de transmisión se superponen y *la diferenciación clara entre los distintos tipos de hepatitis vírica no puede basarse solamente en las características clínicas o epidemiológicas* (cuadro 285-2). La forma más segura de diferenciar entre los distintos tipos de hepatitis vírica se basa en los análisis serológicos específicos.

Cuadro 285-2. Características clínicas y epidemiológicas de las hepatitis víricas

Característica	HAV	HBV	HCV	HDV	HEV
Incubación (días)	15-45, media 30	30-180, media 60-90	15-160, media 50	30-180, media 60-90	14-60, media 40
Comienzo	Agudo	Gradual o agudo	Gradual	Gradual o agudo	Agudo
Edad más frecuente	Niños, adultos jóvenes	Adultos jóvenes (vía sexual y percutánea), niños de hasta 3-4 años	Cualquier edad, pero más frecuente en adultos	Cualquier edad (como el HBV)	Adultos jóvenes (20 a 40 años)
Transmisión					
Fecal-oral	+++	–	–	–	+++
Percutánea	Infrecuente	+++	+++	+++	–
Perinatal	–	+++	± [a]	+	–
Sexual	±	++	± [a]	++	–
Clínica					
Gravedad	Leve	A veces grave	Moderada	A veces grave	Leve
Fulminante	0.1%	0.1-1%	0.1%	5-20% [b]	1-2% [e]

Progresión a la cronicidad	No	Ocasional (1-10%) (90% en recién nacidos)	Frecuente (50-70% de hepatitis crónicas; 80-90% de infección crónica)	Frecuente[d]	No
Estado de portador	No	0.1-30%[c]	1.5-3.2%	Variable[f]	No
Cáncer	No	+ (infección neonatal)	+	±	No
Pronóstico	Excelente	Empeora con la edad y la debilidad	Reservado	Agudo, favorable	Favorable
				Crónico, adverso	
Profilaxis	IG	HBIG	No	Vacuna del HBV (ninguna en portadores de HBV)	Desconocida
	Vacuna inactivada	Vacuna recombinante			
Tratamiento	No	Interferón	Interferón pegilado más ribavirina	Interferón ±	No
		Lamivudina			
		Adefovir			

[a] Sobre todo con coinfección por el VIH y con viremia elevada en el caso inicial; el riesgo es de aproximadamente el 5 por ciento.

[b] Hasta 5% en la coinfección aguda HBV/HDV; hasta 20% en la sobreinfección por el HDV de la infección crónica por el virus de hepatitis B.

[c] Varía considerablemente en distintas zonas del mundo y en subpoblaciones dentro de cada país; véase el texto.

[d] En la coinfección aguda HBV/HDV, la frecuencia de cronicidad es la misma que para el HBV; en la sobreinfección por el HDV la cronicidad es constante.

[e] 10-20% en mujeres embarazadas.

[f] Frecuente en países mediterráneos; rara en Estados Unidos y Europa occidental.

Hepatitis A

Este agente se transmite casi exclusivamente por la vía fecal-oral. La diseminación del HAV de una persona a otra aumenta con la higiene personal deficiente y el hacinamiento, y se han detectado brotes epidémicos así como casos individuales en relación con alimentos, agua, leche, frambuesas, fresas congeladas y mariscos. También es frecuente la diseminación intrafamiliar e intrainstitucional. Las primeras observaciones epidemiológicas sugirieron que la hepatitis A se

manifiesta más al final del otoño y a comienzos del invierno. En las zonas templadas se han registrado olas epidémicas cada cinco a 20 años, conforme emergían nuevos segmentos de población no inmune; sin embargo, en los países desarrollados la incidencia de la hepatitis de tipo A está disminuyendo, quizá como consecuencia de la mejoría de las condiciones sanitarias, y ya no se observa este esquema cíclico. No se ha identificado ningún estado de portador después de padecer hepatitis A aguda; la persistencia del virus en la naturaleza depende, probablemente, de infecciones subclínicas asintomáticas no epidémicas.

En la población general, la prevalencia del anti-HAV, un marcador excelente de infección previa por el HAV, se incrementa con la edad y la precariedad socioeconómica. En el decenio de 1970 se detectaban indicios serológicos de infección previa por HAV en casi 40% de la población urbana de Estados Unidos sin que la mayoría de estos sujetos recordara haber padecido una hepatitis sintomática. En los decenios siguientes, sin embargo, la prevalencia de anti-HAV ha ido disminuyendo en Estados Unidos. En los países en vías de desarrollo, la exposición, la infección y la consiguiente inmunidad son casi universales en la infancia. Conforme disminuye en los países desarrollados la frecuencia de infecciones subclínicas en la infancia, emerge una cohorte de adultos predispuestos. La hepatitis A tiende a ser más sintomática en los adultos; por tanto, y paradójicamente, a medida que disminuye la frecuencia de la infección por el HAV, las enfermedades clínicamente evidentes e incluso graves causadas por él aumentan en la población adulta predispuesta. El viaje a áreas endémicas constituye una fuente habitual de infección en adultos de zonas no endémicas. Otros focos epidemiológicos de infección por el HAV identificados más recientemente son las guarderías, las unidades de cuidados intensivos neonatales, los varones homosexuales promiscuos y los adictos a drogas por vía intravenosa. Aunque la hepatitis A se contagia raras veces a través de la sangre, se han identificado varios brotes en receptores de concentrados de factores de coagulación.

Hepatitis B

Se sabe desde hace mucho tiempo que la vía percutánea es una de las más importantes en la transmisión de la hepatitis B, pero la denominación anticuada de "hepatitis sérica" no es adecuada para el espectro epidemiológico de la infección por HBV que hoy conocemos. Como se verá, la mayoría de las hepatitis transmitidas por transfusión sanguínea no son causadas por el HBV; además, en aproximadamente dos tercios de los pacientes con hepatitis aguda de tipo B no hay antecedentes de ninguna exposición percutánea identificable. En la actualidad se acepta que muchos casos de hepatitis de tipo B se deben a formas menos evidentes de transmisión no percutánea o percutánea encubierta. Se ha detectado HBsAg en casi todos los líquidos corporales de las personas infectadas, y al menos algunos de estos líquidos corporales (en especial semen y saliva) se han revelado infecciosos, aunque menos que el suero, cuando se administran por vía percutánea o no percutánea a animales de experimentación. Entre las vías no percutáneas de transmisión del HBV se ha demostrado que la oral es una ruta de contagio potencial pero ineficaz. Por otra parte, las dos vías no percutáneas cuyo impacto se considera más importante son el

contacto íntimo (especialmente si es sexual) y la transmisión perinatal.

En el África subsahariana se considera que el contacto estrecho entre los niños pequeños es básico para el mantenimiento de la elevada frecuencia de hepatitis B en la población. La transmisión perinatal ocurre en niños nacidos de madres portadoras de HBsAg o de madres que padecen hepatitis B aguda durante el tercer trimestre del embarazo o en el puerperio inmediato. La transmisión perinatal es rara en Estados Unidos y en Europa occidental, pero muy frecuente en el Lejano Oriente y en los países en desarrollo, donde supone la principal forma de perpetuación del HBV. Aunque no se conoce el modo exacto en que se produce la transmisión perinatal, y a pesar de que el 10% de las infecciones pueden ser de adquisición intrauterina, los datos epidemiológicos sugieren que la mayor parte de las infecciones se presentan en el momento del parto y no guardan relación con la lactancia materna. La probabilidad de transmisión perinatal del HBV depende de la presencia de HBeAg: 90% de las madres positivas para HBeAg transmiten la infección a sus hijos, en contraste con sólo 10 a 15% de las madres anti-HBe-positivas. En la mayoría de los casos, la infección aguda en el recién nacido es asintomática, pero es muy probable que el niño se convierta en un portador de antígeno de superficie de hepatitis B.

Hay más de 350 millones de portadores de HBsAg en el mundo, que constituyen el principal reservorio de hepatitis B en la especie humana. La presencia de HBsAg en suero es poco frecuente (0.1 a 0.5%) en las poblaciones normales de Estados Unidos y de Europa occidental; sin embargo, en el Lejano Oriente y en algunos países tropicales se ha detectado una prevalencia de 5 a 20%, lo mismo que en las personas con síndrome de Down, lepra lepromatosa, leucemias, enfermedad de Hodgkin, poliarteritis nudosa, pacientes con nefropatías crónicas en tratamiento con hemodiálisis y drogadictos que utilizan agujas.

Otros grupos con tasas elevadas de infección por el HBV son cónyuges de personas con infección aguda, personas sexualmente promiscuas (en especial los varones homosexuales con múltiples parejas), profesionales sanitarios que están expuestos a sangre, personas que precisan transfusiones repetidas, especialmente de concentrados obtenidos de donaciones múltiples (p. ej., hemofílicos), personas que trabajan o residen en centros para pacientes con deficiencias del desarrollo, presidiarios y, en menor medida, familiares de los pacientes con infección crónica. En los donantes altruistas de sangre, la prevalencia de anti-HBs, que refleja infección previa por el HBV, oscila entre 5 y 10%, pero esta tasa es más elevada en estratos de nivel socioeconómico bajo, en ancianos y en personas (incluyendo las antes mencionadas) que están expuestas a sangre y sus derivados.

La prevalencia de la infección, sus modos de transmisión y la conducta humana cooperan para regular patrones geográficos diferentes desde el punto de vista epidemiológico de la infección por el HBV. En el Lejano Oriente y en África, la hepatitis B es una enfermedad de recién nacidos y niños pequeños que se perpetúa mediante un ciclo de transmisión materno-neonatal. En Estados Unidos y en Europa occidental, la hepatitis B es fundamentalmente una enfermedad de la adolescencia y de las primeras etapas de la vida adulta, períodos de la vida en que suelen ser más frecuentes los

contactos sexuales y la exposición percutánea recreacional o laboral.

Hepatitis D

La infección por el HDV tiene distribución mundial, pero existen dos patrones epidemiológicos. En los países mediterráneos (África del norte, Europa del sur y Cercano Oriente), la infección por HDV es endémica en los sujetos con hepatitis B, y se transmite sobre todo por rutas no percutáneas, en especial el contacto personal íntimo. En zonas no endémicas, como Estados Unidos y norte de Europa, la infección por el HDV está restringida a personas con exposición frecuente a sangre y sus productos, en particular drogadictos y hemofílicos. La infección por el HDV puede ser introducida en una población por drogadictos o por emigración desde zonas endémicas a otras que no lo son. Por tanto, los movimientos migratorios y las conductas humanas que facilitan el contacto percutáneo intervienen de modo importante en la introducción y propagación de la infección por el HDV. A veces, la epidemiología migratoria de la hepatitis D se pone de manifiesto a través de brotes explosivos de hepatitis grave, como los que han ocurrido en pueblos remotos de Sudamérica o en algunas ciudades de Estados Unidos. A la larga, estos brotes de hepatitis D (ya sean en coinfección con hepatitis B aguda o por sobreinfección de sujetos ya infectados por el HBV) pueden desdibujar los límites entre zonas endémicas y no endémicas. A escala global, se observa un decremento en la frecuencia de infección por HDV. Incluso en Italia, área endémica de dicha forma de hepatitis, las medidas de salud pública introducidas para desterrar la infección por HBV originaron en el decenio de 1990 un descenso de 1.5%/año en la prevalencia de infección por virus de hepatitis D.

Hepatitis C

La búsqueda sistemática de HBsAg en donantes de sangre y la eliminación de las donaciones retribuidas de sangre a principios del decenio de 1970 redujo la frecuencia de las hepatitis secundarias a transfusiones, pero no las eliminó. Durante ese decenio, la probabilidad de adquirir hepatitis tras recibir sangre procedente de donantes altruistas analizada para identificar HBsAg era de casi 10% para cada paciente (hasta 0.9% por unidad transfundida); 90 a 95% de estos casos se clasificaban como hepatitis "no A, no B" tomando como base criterios de exclusión serológica de las hepatitis A y B. En los pacientes que precisaban transfusión de derivados obtenidos de múltiples donaciones, como concentrados de factores de coagulación, el riesgo era aún mayor, de hasta 20 a 30 por ciento.

Durante el decenio de 1980, la autoexclusión voluntaria como donantes de sangre de las personas con factores de riesgo para el SIDA y la introducción del análisis de anti-VIH en los donantes redujo aún más la probabilidad de sufrir una hepatitis secundaria a transfusión hasta límites inferiores al 5%. A finales del decenio de 1980 y comienzos del de 1990 la aplicación, primero de marcadores indirectos de hepatitis no A no B [aminotransferasa de alanina (*alanine aminotransferase*, ALT) y anti-HBc, que identifican donantes de sangre con mayor probabilidad de transmitir la hepatitis no A no B a los receptores], y después, cuando se descubrió el HCV, de los inmunoanálisis de primera generación para el anti-HCV, redujo aún más la frecuencia de hepatitis asociada a transfusiones. Un

análisis prospectivo de la hepatitis secundaria a transfusiones realizado entre 1986 y 1990 puso de manifiesto que la incidencia de hepatitis asociada a transfusión en un hospital universitario urbano había descendido desde una tasa inicial de 3.8% por paciente (0.45% por unidad transfundida) a 1.5% por paciente (0.19% por unidad) tras introducir los marcadores indirectos, y al 0.6% por paciente (0.03% por unidad) tras la aparición de los análisis para el anti-HCV de primera generación. La introducción de la segunda generación de métodos para cuantificar anti-HCV disminuyó la frecuencia de hepatitis C vinculada con transfusiones a niveles casi imperceptibles de un caso por 100 000, y tales adelantos han sido reforzados por la aplicación de métodos de PCR automatizados a la sangre donada en busca de RNA de virus de hepatitis C.

Además de contagiarse por las transfusiones, la hepatitis C puede transmitirse mediante otras vías percutáneas, como el uso de drogas por vía intravenosa. Por otra parte, este virus también se contrae por exposición laboral a la sangre, y la probabilidad de resultar infectado aumenta en las unidades de hemodiálisis. Aunque la frecuencia de hepatitis C secundaria a transfusión disminuyó gracias al control de los donantes de sangre, la frecuencia global de la hepatitis C permaneció estable hasta comienzos del decenio de 1990, momento a partir del cual la frecuencia global disminuyó en 80%, paralelamente a la disminución del número de nuevos casos entre los adictos a drogas por vía intravenosa. Tras la eliminación de las unidades de plasma positivas para anti-HCV del colectivo de donaciones, se han producido algunos casos esporádicos de hepatitis C en receptores de preparados de inmunoglobulinas (IG) para uso intravenoso, aunque no intramuscular.

Los indicios serológicos de infección por el HCV se detectan en más de 90% de los pacientes con hepatitis asociada a transfusión (casi todos detectados antes de 1992, cuando se introdujo la segunda generación de pruebas para la detección del HCV), hemofílicos y otros pacientes tratados con factores de coagulación, o adictos a drogas por vía intravenosa; en 60 a 70% de los pacientes con hepatitis "no A, no B" esporádica, sin factor de riesgo conocido; en 0.5% de los donantes altruistas de sangre, y en 1.8% de la población general de Estados Unidos, lo que supone unos cuatro millones de personas. En gran parte de los países se detectan frecuencias similares de infección por HCV, es decir, 170 millones de personas infectadas, pero en algunos, como Egipto, hay una prevalencia extraordinariamente grande de infección por HCV, y en él están infectadas más de 20% de las personas en algunas ciudades. La elevada frecuencia en Egipto es atribuible a uso de equipo contaminado en procedimientos médicos y a prácticas de inyección peligrosas. En Estados Unidos, los afroestadounidenses y los mexicoestadounidenses tienen frecuencias mayores de infección por HCV que los sujetos de raza blanca, y los varones adultos de 30 a 49 años muestran las máximas frecuencias de infección. La hepatitis C comprende 40% de las hepatopatías crónicas, es la indicación más frecuente para trasplante de hígado, y se estima que es la causa de 8 000 a 10 000 fallecimientos al año en Estados Unidos.

La mayoría de los donantes asintomáticos de sangre que resultan tener anticuerpos contra HCV y 20 a 30% de los casos notificados de hepatitis C aguda no corresponden a algún grupo reconocido de riesgo; sin embargo, muchos donantes de sangre con esas características recordaron haber

seguido comportamientos de riesgo cuando se les interrogó cuidadosamente.

Al ser una infección transmitida por la sangre, el HCV se puede transmitir también por vía sexual y perinatal; sin embargo, ambos modos de transmisión son ineficaces en el caso de la hepatitis C. Aunque de 10 a 15% de los pacientes con hepatitis C aguda refieren un posible contagio sexual, la mayoría de los estudios no han podido demostrar la transmisión sexual de este agente. La posibilidad de transmisión sexual y perinatal se ha estimado en casi 5%, tasas muy por debajo de las que se observan en las infecciones por VIH y HBV. Además, la transmisión sexual parece estar limitada a subgrupos como las personas con múltiples parejas sexuales y con enfermedades de transmisión sexual; la transmisión de la infección por el HCV es rara entre las parejas sexuales estables y monógamas. La lactancia materna no incrementa el riesgo de infección por el HCV entre una madre infectada y su hijo. La infección de los trabajadores sociales no es notablemente más alta que la de la población general; sin embargo, estos trabajadores tienen más probabilidades de adquirir la infección a través de punciones accidentales con agujas; la eficacia de esta vía es alrededor de 3%. La infección de los contactos domésticos del paciente también es rara.

Otros grupos que presentan frecuencia creciente de infección por HCV son los pacientes en hemodiálisis y los receptores de trasplantes de órganos, así como los que necesitan transfusiones a causa de la quimioterapia para el tratamiento del cáncer. En los individuos inmunodeprimidos, los valores de anti-HCV pueden ser indetectables, y para establecer el diagnóstico tal vez sea necesario recurrir a la determinación del RNA del HCV. Aunque los nuevos casos agudos de hepatitis C son raros, son frecuentes los casos de nuevo diagnóstico entre personas por lo demás sanas que experimentaron brevemente con la administración de drogas por vía intravenosa dos o tres decenios antes. Estos casos pasan inadvertidos durante años, hasta que son descubiertos por pruebas de detección de laboratorio realizadas como parte de un examen médico sistemático para adquirir un seguro o cuando van a donar sangre.

Hepatitis E

La forma enteral de hepatitis no A no B identificada en India, Asia, África y Centroamérica se parece a la hepatitis A en su mecanismo de diseminación enteral. Los casos que se detectan habitualmente se producen por contaminación del suministro de agua, como ocurre tras las lluvias monzónicas, pero también ocurren casos esporádicos aislados. Un rasgo epidemiológico que diferencia la HEV de otros agentes de transmisión entérica es la baja frecuencia de la transmisión interpersonal desde los sujetos infectados a los que están en contacto estrecho con ellos. Las infecciones surgen en poblaciones inmunes al HAV y muestran predilección por los adultos jóvenes. No se sabe si la hepatitis E aparece en zonas diferentes de las áreas endémicas conocidas, por ejemplo en Estados Unidos, pero hay estudios preliminares que sugieren que el HEV no es responsable de ninguno de los casos esporádicos "no A, no B" que se producen en las zonas no endémicas. En Estados Unidos se han detectado casos importados de zonas endémicas. Diversos informes plantean la posibilidad de un reservorio zoonótico en el caso del HEV porcino.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.



McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Manifestaciones clínicas y de laboratorio

Síntomas y signos

La hepatitis vírica aguda aparece tras un período de incubación que varía con el virus responsable. Por lo general el período de incubación de la hepatitis A oscila entre 15 y 45 días (media de cuatro semanas), el de las hepatitis B y D entre 30 y 180 días (media de cuatro a 12 semanas), el de la hepatitis C entre 15 y 160 días (media de siete semanas) y el de la hepatitis E entre 14 y 60 días (media de cinco a seis semanas). Los *síntomas prodrómicos* de la hepatitis vírica aguda son generales y bastante variables. Los síntomas que indican afección general, como anorexia, náuseas, vómitos, fatiga, malestar, artralgias, mialgias, cefalea, fotofobia, faringitis, tos y coriza, pueden preceder en una a dos semanas a la aparición de la ictericia. Las náuseas y los vómitos, así como la anorexia, con frecuencia se acompañan de alteraciones del olfato y el gusto. La fiebre baja, de entre 38 y 39°C, es más frecuente en las hepatitis A y E que en las formas B o C, salvo cuando la hepatitis B va precedida de un síndrome similar a la enfermedad del suero; en raras ocasiones los síntomas generales se acompañan de fiebre de 39.5 a 40°C. El paciente puede observar orina oscura y heces del color de la arcilla uno a cinco días antes de que aparezca clínicamente la ictericia.

Al aparecer la *ictericia clínica* suelen disminuir los síntomas generales prodrómicos, aunque algunos pacientes experimentan una ligera pérdida de peso (de 2.5 a 5 kg) que se mantiene durante toda la fase ictérica. El hígado está agrandado, es doloroso y pueden existir dolor y molestias en el hipocondrio derecho. En raras ocasiones, los pacientes presentan un cuadro colestático que sugiera una obstrucción biliar extrahepática. De 10 a 20% de los pacientes con hepatitis vírica presentan esplenomegalia y adenopatías cervicales. También en ocasiones poco frecuentes durante la fase ictérica aparecen algunos angiomas en araña que desaparecen durante la convalecencia. Durante *la fase de recuperación* los síntomas generales ceden pero aún suelen persistir una ligera hepatomegalia y ciertas alteraciones en la bioquímica hepática. La duración de la fase posictérica es variable, entre dos y 12 semanas, y generalmente es mayor en las hepatitis B y C agudas. Cabe esperar una recuperación clínica y bioquímica completa al cabo de uno o dos meses en todos los casos de hepatitis A y E, y de tres a cuatro meses tras la aparición de la ictericia en las tres cuartas partes de los casos no complicados de hepatitis B y C. En los restantes, la recuperación clínica puede demorarse. Una proporción importante de pacientes con hepatitis vírica nunca presentan ictericia.

La infección por el HDV puede ocurrir en presencia de infección aguda o crónica por el HBV; la duración de la infección por el HBV determina la duración de la infección por el HDV. Cuando las infecciones agudas por el HBV y el HDV se establecen simultáneamente, las manifestaciones clínicas y bioquímicas pueden no diferir de las de la infección por el HBV aislada, aunque en ocasiones son más graves. Al contrario de lo que ocurre en los pacientes con infección *aguda* por el HBV, los pacientes con infección *crónica* por el HBV pueden mantener indefinidamente la multiplicación del HDV. Esto sucede cuando la infección aguda por el HDV se produce en el seno de una infección aguda por el HBV que no remite. Es más frecuente que la infección aguda por el HDV se haga crónica si se superpone a una infección crónica preexistente por el HBV. En estos casos, la sobreinfección por el HDV se parece a una exacerbación clínica o a un episodio similar a una hepatitis vírica aguda en un sujeto que ya está infectado de forma crónica con el HBV. La sobreinfección con el HDV de un paciente con hepatitis B crónica suele inducir deterioro clínico (véase más adelante).

Los episodios clínicos similares a una hepatitis aguda en las personas con hepatitis B crónica no sólo se deben a sobreinfecciones por otros agentes causantes de hepatitis, sino que pueden acompañar la seroconversión espontánea de HBeAg a anti-HBe, o ser consecuencia de una reactivación espontánea, es decir, del retroceso desde una infección no multiplicativa a otra multiplicativa. Estas reactivaciones pueden ocurrir también en los pacientes sometidos a inmunodepresión con fines terapéuticos en caso de infección crónica por el HBV cuando se interrumpe la administración de los medicamentos citotóxicos-inmunodepresores; en estos casos, se considera que la restauración de la competencia inmunitaria permite el restablecimiento de la citólisis mediada por células de los hepatocitos infectados por el HBV, que anteriormente estaba inhibida. En ocasiones las exacerbaciones clínicas agudas de hepatitis B crónica representan la aparición de un mutante precentral (véase antes "Virología y etiología" en este capítulo), y la evolución ulterior de dichos enfermos puede caracterizarse por exacerbaciones periódicas.

Datos de laboratorio

Las aminotransferasas séricas aminotransferasa de aspartato (*aspartate aminotransferase*, AST) y ALT (llamadas anteriormente SGOT y SGPT) muestran un incremento variable durante la fase prodrómica de la hepatitis vírica aguda que precede al aumento de la concentración de bilirrubina (figs. 285-2 y 285-4). Sin embargo, la elevación aguda de estas enzimas no se correlaciona bien con el grado de lesión hepatocítica. La máxima elevación oscila entre 400 y 4 000 UI o más; estas concentraciones suelen alcanzarse cuando el enfermo presenta ictericia clínicamente evidente y disminuyen de manera progresiva durante la fase de recuperación de la hepatitis aguda. El diagnóstico de hepatitis anictérica se basa en las manifestaciones clínicas y en la elevación de las aminotransferasas.

La ictericia suele apreciarse en la esclerótica o en la piel cuando la concentración sérica de bilirrubina supera los 43 µmol/L (2.5 mg/100 ml). Cuando aparece ictericia, lo habitual es que la concentración de bilirrubina se eleve hasta límites que fluctúan entre 85 y 340 µmol/L (5 a 20

mg/100 ml). La bilirrubina sérica puede seguir elevándose a pesar de que se inicie un descenso de las concentraciones de aminotransferasas séricas. En la mayor parte de los casos la bilirrubina total se reparte de forma equitativa entre las fracciones conjugada y no conjugada. Las concentraciones de bilirrubina por encima de los 340 μmol/L (20 mg/100 ml) que persisten durante largo tiempo en el curso de la enfermedad suelen asociarse a formas graves de ésta. Sin embargo, en algunos pacientes con anemia hemolítica subyacente, como los afectados de déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa o de anemia drepanocítica, es frecuente que se detecten concentraciones elevadas de bilirrubina sérica, debido a la hemólisis sobreañadida. En estos pacientes se han observado concentraciones de bilirrubina superiores a 513 μmol/L (30 mg/100 ml), que no implican necesariamente un pronóstico desfavorable.

La neutropenia y la linfopenia son transitorias y van seguidas de linfocitosis relativa. Durante la fase aguda son frecuentes los linfocitos atípicos (entre 2 y 20%). En los pacientes con hepatitis vírica aguda es importante determinar el tiempo de protrombina (*prothrombin time*, PT), porque un aumento de este parámetro puede poner de manifiesto un grave trastorno de la función de síntesis, que a su vez indica la existencia de una necrosis hepatocelular extensa e implica un pronóstico peor. A veces puede detectarse un aumento del PT con sólo ligeras elevaciones de las concentraciones séricas de aminotransferasas y de bilirrubina. Las náuseas y los vómitos prolongados, la ingestión insuficiente de hidratos de carbono y las reservas insuficientes de glucógeno hepático son factores que pueden contribuir a la hipoglucemia que se observa ocasionalmente en los pacientes con hepatitis vírica grave. La fosfatasa alcalina sérica puede ser normal o estar sólo ligeramente elevada, mientras que en la hepatitis vírica aguda no complicada es raro que descienda la albúmina sérica. En algunos pacientes se ha constatado esteatorrea leve y transitoria, así como ligera microhematuria y proteinuria mínima.

Durante la hepatitis vírica aguda es frecuente una difusa y ligera elevación de la globulina gamma. Durante la fase aguda de la hepatitis, las IgG e IgM séricas están aumentadas en alrededor de la tercera parte de los pacientes, aunque la elevación de IgM es más característica de la hepatitis A aguda. Durante el período agudo de la hepatitis vírica pueden detectarse anticuerpos contra el músculo liso y contra otros elementos celulares, y ocasionalmente se comprueban títulos bajos de factor reumatoide, anticuerpos antinucleares y anticuerpo heterófilo. En las hepatitis C y D pueden aparecer anticuerpos antimicrosomas de hígado y riñón (anti-LKM); sin embargo, la clase de anticuerpos anti-LKM es diferente en cada tipo de hepatitis y en ambos casos también difiere de los que se detectan en la hepatitis crónica autoinmunitaria de tipo 2 (cap. 287). Los autoanticuerpos presentes en la hepatitis vírica son inespecíficos y pueden aparecer en el curso de otras enfermedades víricas y generales. Por el contrario, los anticuerpos específicos de virus, que aparecen durante la infección por virus de hepatitis o después de ésta, son marcadores serológicos con utilidad diagnóstica.

Como ya se dijo, actualmente se dispone de pruebas serológicas que permiten establecer el diagnóstico de hepatitis A, B, D y C, pero en la práctica clínica habitual no se dispone de pruebas

para detectar el HAV en heces o en suero. Por tanto, el diagnóstico de hepatitis de tipo A se basa en la identificación de anti-HAV IgM durante la fase aguda de la enfermedad (fig. 285-2). En este análisis, el factor reumatoide puede originar falsos positivos.

Suele ser posible diagnosticar una infección por HBV al detectar el HBsAg en el suero. En raras ocasiones, la concentración de HBsAg es demasiado baja para ser detectada durante la infección aguda por el HBV, incluso con la actual generación de inmunoanálisis de alta sensibilidad. En estos casos, el diagnóstico puede establecerse por la presencia de IgM anti-antígeno central de hepatitis B.

El título del HBsAg guarda poca relación con la gravedad clínica de la enfermedad. Es más, puede existir una correlación inversa entre la concentración sérica de HBsAg y el grado de lesión hepatocelular. Por ejemplo, los títulos son más altos en pacientes inmunodeprimidos, más bajos en la hepatopatía crónica (aunque más altos en las formas leves de hepatitis crónica que en las graves) y muy bajos en la hepatitis aguda fulminante. Estas observaciones sugieren que, en la hepatitis B, el grado de lesión hepatocelular y la evolución clínica guardan quizá más relación con las variaciones en la respuesta inmunitaria del paciente frente al HBV que con la cantidad de HBsAg circulante. Sin embargo, en las personas inmunocompetentes existe una correlación entre los marcadores de *multiplicación* del HBV y la lesión hepática (véase más adelante).

Otro marcador serológico que puede ser valioso en los pacientes con hepatitis B es el HBeAg, que encuentra su principal utilidad clínica como índice del grado de infecciosidad. Como el HBeAg está presente de modo constante durante la fase temprana de la hepatitis B aguda, su determinación está indicada sobre todo en el seguimiento de la infección crónica.

En los pacientes con antigenemia de superficie del HBV de duración desconocida, por ejemplo donantes de sangre en los que se detecta positividad para HBsAg y que son remitidos al médico para estudio, la determinación del IgM anti-HBc puede ser útil para diferenciar entre una infección aguda o reciente (IgM anti-HBc positiva) o una infección crónica por el HBV (IgM anti-HBc negativa, IgG anti-HBc positiva). En los pacientes con títulos elevados de factor reumatoide puede existir falsa positividad para IgM anti-antígeno central de hepatitis B.

En los pacientes con hepatitis B *aguda* es raro detectar anti-HBs en presencia de HBsAg, pero de 10 a 20% de las personas con infección *crónica* por el HBV pueden presentar concentraciones bajas de anti-HBs. Este anticuerpo no está dirigido contra el determinante *a* común de grupo, sino contra el determinante de subtipo heterotípico (p. ej., HBsAg del subtipo *ad* con anti-HBs del subtipo *y*). En la mayoría de los casos este espectro serológico no puede atribuirse a infección por dos subtipos diferentes del HBV, y la presencia de este anticuerpo no puede interpretarse como un anuncio de la depuración inminente del HBsAg. Cuando se detecta este anticuerpo, su presencia carece de significado clínico conocido (véase antes "Virología y etiología").

Tras la inmunización con la vacuna de la hepatitis B, que está compuesta sólo por HBsAg, el único marcador serológico que aparece es el anti-HBs. El cuadro 285-3 muestra un resumen de los

patrones serológicos que suelen encontrarse en relación con la hepatitis B y cómo interpretarlos. Ya se dispone de métodos para detectar DNA del HBV en el hígado y en el suero. Al igual que el HBeAg, el DNA del HBV es un indicador de multiplicación del HBV, pero los análisis de DNA del HBV son más sensibles y cuantitativos. Los análisis de hibridación del DNA del HBV tienen una sensibilidad aproximada de 10^5 a 10^6 viriones/ml, un umbral por debajo del cual la infecciosidad y la lesión hepática son limitadas y el HBeAg suele ser indetectable. Actualmente, las pruebas de DNA del HBV han cambiado de los análisis de hibridación, insensibles, a los análisis de amplificación, por ejemplo el análisis basado en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), que permite detectar cifras tan bajas como 100 a 1 000 viriones/ml. Con el aumento de la sensibilidad, los análisis de amplificación siguen siendo positivos muy por debajo de los niveles de infectividad y lesión hepática. Estos marcadores son útiles para el seguimiento de la multiplicación del HBV en los pacientes con hepatitis B crónica que reciben quimioterapia antivírica, por ejemplo con interferón o lamivudina (cap. 287). En las personas inmunocompetentes parece existir una correlación general entre el grado de multiplicación del HBV, puesto de manifiesto por la tasa de DNA del HBV en el suero, y la intensidad de la lesión hepática. Hay un paralelismo entre los títulos elevados de DNA del HBV, la expresión marcada de antígenos víricos y la actividad necroinflamatoria en el hígado, salvo que una inmunodepresión interfiera en las respuestas de las células T citolíticas frente a las células infectadas por el virus; el decremento de la multiplicación del HBV con medicamentos antivíricos tiende a asociarse a una mejora de la histología hepática.

Cuadro 285-3. Características serológicas más comunes de la infección por hepatitis B

HBsAg	Anti-HBs	Anti-HBc	HBeAg	Anti-HBe	Interpretación
+	–	IgM	+	–	Hepatitis B aguda de alta infectividad
+	–	IgG	+	–	Hepatitis B crónica de alta infectividad
+	–	IgG	–	+	1. Hepatitis B aguda tardía o crónica de baja infectividad
					2. Hepatitis B sin el antígeno HBeAg ("mutante precentral") (crónica o rara vez aguda)
+	+	+	+/–	+/–	1. HBsAg de un subtipo y anti-HBs heterotípica (común)
					2. Proceso de seroconversión de HBsAg a anti-HBs (rara)
–	–	IgM	+/–	+/–	1. Hepatitis B aguda
					2. "Ventana" anti-HBc
–	–	IgG	–	+/–	1. Portador de bajo nivel de hepatitis B
					2. Hepatitis B en el pasado remoto

−	+	IgG	−	+/−	Recuperación de hepatitis B
−	+	−	−	−	1. Inmunización con HBsAg (después de vacunación)
					2. Hepatitis B en el pasado remoto (?)
					3. Resultado positivo falso

En los pacientes con hepatitis C es frecuente la elevación intermitente de las aminotransferasas. Se puede realizar un diagnóstico serológico específico de hepatitis C demostrando la presencia de anti-HCV en el suero. Si se utilizan inmunoanálisis de segunda o tercera generaciones (que detectan anticuerpos contra proteínas no estructurales y contra las de la nucleocápside), se puede detectar anti-HCV en la hepatitis aguda ya durante la fase inicial de elevación de la actividad de las aminotransferasas. Este anticuerpo puede no detectarse nunca en 5 a 10% de los pacientes con hepatitis C aguda, y la concentración de anti-HCV puede hacerse indetectable tras la recuperación de una hepatitis C aguda. En los pacientes con hepatitis C crónica, el anti-HCV se detecta en más de 95% de los casos. A causa de la falta de especificidad de los inmunoanálisis para anti-HCV, éstos pueden inducir a confusión, especialmente en las personas con baja probabilidad previa de infección, como los donantes voluntarios de sangre o los que tienen factor reumatoide circulante, que se puede unir de manera inespecífica a los reactivos del análisis. En estos casos es conveniente realizar un análisis complementario con inmunotransferencia recombinante (*recombinant immunoblot assay*, RIBA), en el que el suero se incuba con una tira de nitrocelulosa que contiene bandas de proteína vírica, con el fin de establecer cuáles son las proteínas víricas específicas contra las que se dirige el anti-HCV (véase antes "Virología y etiología"). Estas determinaciones con RIBA se utilizan de manera sistemática para confirmar la reactividad al anti-HCV en los donantes de sangre, aunque en muchas situaciones clínicas han sido sustituidas por la determinación del RNA del HCV. Éste es el análisis más sensible para detectar una infección por el HCV, y constituye la norma para establecer un diagnóstico de hepatitis C. El RNA del HCV puede detectarse ya antes de que se produzca la elevación de la actividad de las aminotransferasas y de la aparición del anti-HCV en los pacientes con hepatitis C aguda. Además, en los pacientes con hepatitis C crónica (incluso en algunas personas con pruebas de función hepática normal, es decir, en portadores asintomáticos) el RNA del HCV sigue detectándose indefinidamente, en la mayor parte de las ocasiones de modo continuo y en otras de modo intermitente. En la pequeña minoría de pacientes con hepatitis C carentes de anti-HCV el diagnóstico puede basarse en la detección de RNA del HCV. Si todos estos análisis son negativos y el paciente presenta un cuadro claro de hepatitis tras una exposición percutánea a sangre o a sus derivados, cabe sospechar el diagnóstico de hepatitis originada por otro agente aún no identificado.

Para detectar el RNA del HCV se necesitan técnicas de amplificación; actualmente se dispone de dos. Una es el análisis del DNA complementario de cadena ramificada (*branched-chain complementary DNA*, bDNA), en el que se amplifica la señal de detección (una enzima detectable colorimétricamente unida a una sonda de DNA complementario). La otra técnica entraña la

amplificación del segmento en estudio, es decir, la síntesis de múltiples copias del genoma vírico; lo anterior se puede hacer con PCR o TMA, en el cual el RNA vírico es transcrito en forma inversa en DNA complementario, para ser amplificado en ciclos repetidos de síntesis de DNA. Los dos procedimientos se pueden utilizar como técnicas cuantitativas y para medición de la "carga" vírica relativa; PCR y TMA, con sensibilidad de 10^2 UI/ml, son más sensibles que bDNA, que posee sensibilidad de 10^5. La estimación de la carga o el número de virus no constituye un marcador fiable de la intensidad de la enfermedad o del pronóstico, pero es útil para anticipar la reactividad relativa a los antivíricos. Lo mismo es válido para la cuantificación del genotipo de HCV (cap. 287).

Algunos pacientes con hepatitis C tienen anti-HBc aislado en sangre, algo que pone de manifiesto la frecuencia con que determinados grupos de población están expuestos a diversos agentes productores de hepatitis y transmitidos por la sangre. En estos casos, el anti-HBc es casi invariablemente del tipo IgG y suele indicar una infección por HBV ocurrida en un pasado remoto, y raras veces una infección actual por el HBV con un nivel bajo de viremia.

La existencia de infección por el HDV puede identificarse demostrando en el hígado el antígeno del HDV o, lo que es más práctico, poniendo de manifiesto la seroconversión del anti-HDV (aumento del título o aparición *de novo* de anti-HDV). El antígeno HDV circulante, también diagnóstico de infección aguda, sólo es detectable, si acaso, durante un breve período. Dado que el anti-HDV deja de detectarse una vez que desaparece el HBsAg, es difícil realizar un diagnóstico serológico retrospectivo de infección aguda autolimitada simultánea por HBV y HDV. El diagnóstico precoz de la infección aguda se puede ver dificultado por el retraso en la aparición de anti-HDV, que quizá sea de hasta 30 o 40 días.

Cuando un paciente con hepatitis aguda tiene HBsAg y anti-HDV en el suero, la determinación del tipo de anti-HBc es útil para establecer la relación entre las infecciones por el HBV y el HDV. Aunque la IgM anti-HBc no diferencia de manera *absoluta* la infección aguda por el HBV de la crónica, su presencia es un índice fiable de infección reciente, y su ausencia, de infección en un pasado remoto. En la infección aguda simultánea por el HBV y el HDV se detectará IgM anti-HBc, mientras que en la infección aguda por el HDV sobreañadida a infección crónica por el HBV, el anti-HBc será del tipo inmunoglobulina G.

Los análisis para detectar RNA del HDV ayudan a establecer si existe multiplicación activa del HDV y el grado de infecciosidad. Actualmente, las sondas para identificar este marcador están disponibles en un número limitado de laboratorios de investigación. En algunos países fuera de Estados Unidos se dispone en el comercio de métodos diagnósticos de hepatitis E; en ese país las técnicas diagnósticas se realizan en los Centers for Disease Control and Prevention.

Raras veces se precisa o está indicada la biopsia hepática en la hepatitis vírica aguda, salvo cuando hay dudas diagnósticas o clínicas sugerentes de una hepatitis crónica.

Para evaluar la hepatitis vírica aguda cabe aplicar un algoritmo diagnóstico. Un paciente con hepatitis aguda debe ser sometido a cuatro pruebas serológicas: HBsAg, IgM anti-HAV, IgM anti-

HBc y anti-HCV (cuadro 285-4). La presencia de HBsAg, con o sin IgM anti-HBc, indica infección por el HBV. Si hay IgM anti-HBc, la infección por el HBV es aguda. Si no existe IgM anti-HBc, la infección por el HBV se considera crónica. Se puede establecer el diagnóstico de hepatitis B aguda en ausencia de HBsAg si se detecta IgM anti-HBc. El diagnóstico de hepatitis A aguda se basa en la presencia de IgM anti-HAV. Si la IgM anti-HAV coexiste con HBsAg puede establecerse el diagnóstico de infección simultánea por el HAV y el HBV. Si se detecta IgM anti-HBc (con o sin HBsAg), el paciente padece simultáneamente hepatitis A y B agudas, mientras que si no se detecta IgM anti-HBc el paciente padece una hepatitis A aguda sobreañadida a una infección crónica por el HBV. Si se detecta y se confirma la presencia de anti-HCV, hay bases para diagnosticar una hepatitis C aguda. En ocasiones, para establecer el diagnóstico es necesario determinar el RNA del HCV, o repetir los análisis de anti-HCV a lo largo de la evolución de la enfermedad. La ausencia de cualquier marcador serológico apoya el diagnóstico de hepatitis "no A, no B, no C" si el contexto epidemiológico es el adecuado.

Cuadro 285-4. Estudio diagnóstico simplificado en pacientes con hepatitis aguda

Análisis serológicos en el suero del paciente				
HBsAg	**IgM anti-HAV**	**IgM anti-HBc**	**Anti-HCV**	**Interpretación diagnóstica**
+	–	+	–	Hepatitis B aguda
+	–	–	–	Hepatitis B crónica
+	+	–	–	Hepatitis A aguda superpuesta a hepatitis B crónica
+	+	+	–	Hepatitis A y B agudas
–	+	–	–	Hepatitis A aguda
–	+	+	–	Hepatitis A y B agudas (HBsAg por debajo del umbral de detección)
–	–	+	–	Hepatitis B aguda (HBsAg por debajo del umbral de detección)
–	–	–	+	Hepatitis C aguda

En los pacientes con hepatitis crónica, los análisis iniciales deben ser HBsAg y anti-HCV. La presencia de anti-HCV apoya, y la determinación del RNA del HCV confirma, el diagnóstico de hepatitis C crónica. Si se establece un diagnóstico serológico de hepatitis B crónica, para valorar el grado de infecciosidad está indicado realizar análisis de HBeAg y anti-HBe. La determinación de DNA del HBV en estos pacientes proporciona un método más sensible y cuantitativo para valorar la multiplicación vírica y resulta, por tanto, muy útil durante el tratamiento antivírico (cap. 287). En los pacientes con hepatitis B, la determinación de anti-HDV parece útil en las siguientes circunstancias: casos graves y fulminantes, casos crónicos graves, casos de exacerbación similar a

una hepatitis aguda en los pacientes con hepatitis B crónica, personas con exposiciones percutáneas frecuentes y personas que viven en zonas donde la infección por HDV es endémica.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Pronóstico

Casi todos los pacientes previamente sanos con hepatitis A se recuperan por completo de su enfermedad sin ninguna secuela clínica. Del mismo modo, en la hepatitis B aguda, de 95 a 99% de los pacientes siguen una evolución favorable y se recuperan por completo. Existen no obstante determinados rasgos clínicos y de laboratorio que anuncian una evolución más complicada y prolongada. Los pacientes de edad avanzada y con enfermedades subyacentes graves pueden seguir una evolución prolongada y tienen más probabilidades de sufrir una hepatitis grave. La aparición como rasgos clínicos iniciales de ascitis y edema periférico o de síntomas de encefalopatía hepática sugiere un mal pronóstico. Además, el alargamiento del PT, la concentración baja de albúmina sérica, la hipoglucemia o tasas muy elevadas de bilirrubina, sugieren afección hepatocelular grave. Los pacientes con estas características clínicas y de laboratorio requieren ingreso hospitalario inmediato. La mortalidad en las hepatitis A y B es muy baja (casi 0.1%) pero aumenta en los pacientes de edad avanzada o con enfermedades debilitantes subyacentes. La tasa de mortalidad en los pacientes con hepatitis B aguda cuya situación clínica requiere su ingreso es del 1%. La hepatitis C es menos grave durante la fase aguda que la hepatitis B, y la posibilidad de que sea anictérica es mayor; la mortalidad es infrecuente pero se desconoce su tasa exacta. En epidemias de hepatitis E transmitidas a través del agua en India y en el resto de Asia la tasa de mortalidad es de 1 a 2%, y hasta de 10 a 20% en mujeres embarazadas. Los pacientes con hepatitis B y D agudas simultáneas no presentan necesariamente una mayor tasa de mortalidad que los afectados sólo por hepatitis B aguda; sin embargo, en varios brotes epidémicos recientes de infección aguda simultánea por HBV y HDV en drogadictos, la tasa de mortalidad ha sido de aproximadamente 5% del total de casos. En los casos de sobreinfección por HDV en una persona con hepatitis B crónica, la probabilidad de sufrir una hepatitis fulminante y de morir aumenta en grado considerable. Aunque la tasa de mortalidad de la hepatitis D no se ha definido con exactitud, en brotes epidémicos de sobreinfección grave por el HDV de poblaciones concretas con alta tasa de portadores de hepatitis B, la tasa de mortalidad ha superado el 20 por ciento.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

McGraw-Hill Medical | McGraw-Hill Interamericana | a silverchair information system | The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Complicaciones y secuelas

Una pequeña proporción de pacientes con hepatitis A sufre una *recaída en la hepatitis* al cabo de semanas o meses de haberse recuperado aparentemente de la hepatitis aguda. Las recaídas se caracterizan por recurrencia de los síntomas, elevación de las aminotransferasas, en ocasiones ictericia, y eliminación fecal del HAV. Otra forma poco habitual de hepatitis A es la *hepatitis colestática*, caracterizada por ictericia colestática prolongada y prurito. En raras ocasiones las alteraciones en los resultados de las pruebas hepáticas persisten durante muchos meses, incluso más de un año; pero aunque se produzcan estas complicaciones, la hepatitis A es una enfermedad limitada que no evoluciona a hepatopatía crónica. Durante la fase prodrómica de la hepatitis B aguda, aparece en 5 a 10% de los pacientes un síndrome similar a la enfermedad del suero que se caracteriza por artralgias o artritis, erupción, angioedema y, en raras ocasiones, hematuria y proteinuria. Este síndrome se produce antes de que emerja clínicamente la ictericia, y con frecuencia se diagnostica de manera errónea como enfermedades reumatológicas. El diagnóstico se establece determinando la concentración de aminotransferasas séricas, que prácticamente siempre están elevadas, y el HBsAg en el suero. Como ya se dijo, la EMC es un trastorno por inmunocomplejos que complica la hepatitis C crónica y es parte del espectro de las enfermedades linfoproliferativas por linfocitos B, que en raras situaciones evolucionan hasta transformarse en linfoma de células B (cap. 97). También se ha concedido atención a los vínculos entre la hepatitis C y los trastornos cutáneos como la porfiria cutánea tarda y el liquen plano. Se desconoce si existe algún mecanismo de tales vínculos.

La complicación más temible de la hepatitis vírica es la *hepatitis fulminante* (necrosis masiva del hígado), que por fortuna es rara. Se observa predominantemente en las hepatitis B y D, y también en la E, pero algunos casos fulminantes raros de hepatitis A ocurren más a menudo en adultos mayores y en personas con alguna hepatopatía crónica subyacente, que incluye, según algunas notificaciones, hepatitis B y C crónica. La hepatitis B comprende más de 50% de los casos de hepatitis fulminante, y una proporción considerable de ellos están vinculados con la infección por HDV, y otros casos, con la hepatitis C crónica subyacente. La hepatitis fulminante es rara en la hepatitis C, pero como ya se dijo complica 1 a 2% de todos los casos de hepatitis E y hasta 20% de los casos en mujeres gestantes. Los pacientes suelen presentar signos y síntomas precoces de encefalopatía hepática que puede desembocar en coma profundo. El hígado suele ser pequeño y el PT está muy aumentado. La combinación de decremento rápido del tamaño del hígado, aumento

muy rápido de la concentración de bilirrubina y prolongación marcada del PT, incluso con decremento de la concentración de aminotransferasas, junto con signos clínicos de confusión, desorientación, somnolencia, ascitis y edema, indica que el paciente sufre insuficiencia hepática con encefalopatía. Es frecuente el edema cerebral. Los acontecimientos terminales habituales son compresión del tronco encefálico, hemorragia digestiva, sepsis, insuficiencia respiratoria, colapso cardiovascular e insuficiencia renal. La mortalidad es muy elevada (superior al 80% en los pacientes en coma profundo), pero los enfermos que sobreviven pueden experimentar una recuperación bioquímica e histológica completas. Si se localiza a tiempo un hígado de donante, el trasplante hepático puede salvar la vida a los enfermos con hepatitis fulminante (cap. 291).

Es muy importante documentar la desaparición del HBsAg tras la aparente recuperación de una hepatitis B aguda. Antes de que se dispusiera de métodos de laboratorio adecuados para distinguir entre hepatitis aguda y exacerbaciones agudas de una hepatitis B crónica (*reactivaciones espontáneas*), los datos disponibles sugerían que alrededor de 10% de los pacientes mantenían la positividad del HBsAg durante más de seis meses desde el comienzo clínicamente aparente de una hepatitis B aguda. En la mitad de estas personas, en los años siguientes se comprobaba la desaparición del antígeno de la circulación, pero el otro 5% seguía siendo HBsAg positivo de forma crónica. Observaciones más recientes sugieren que la tasa real de infección crónica tras una hepatitis B aguda clínicamente manifiesta es de 1% en adultos jóvenes, normales e inmunocompetentes. Es posible que las estimaciones más elevadas de antes hayan estado sesgadas por la inclusión inadvertida de casos de exacerbación aguda en pacientes infectados crónicamente; estos pacientes con positividad crónica para HBsAg antes de sufrir la exacerbación raras veces experimentan tras ella la seroconversión a la negatividad del HBsAg. Independientemente de que la tasa de cronicidad sea de 10 o 1%, estos pacientes tienen anti-HBc en el suero; el anti-HBs puede no detectarse, o detectarse sólo en títulos bajos dirigidos contra el subtipo antigénico de especificidad opuesta (véase antes "Datos de laboratorio", en este capítulo). Estos pacientes pueden 1) ser portadores asintomáticos; 2) presentar una hepatitis crónica leve, o 3) padecer una hepatitis moderada a grave, con o sin cirrosis. La probabilidad de convertirse en portador de HBsAg tras haber sufrido una infección aguda por el HBV es especialmente elevada en recién nacidos, personas con síndrome de Down, pacientes en hemodiálisis crónica y sujetos inmunodeprimidos, incluidos los infectados por el virus de inmunodeficiencia humana.

La *hepatitis crónica* es una importante complicación tardía de la hepatitis B aguda que aparece en una pequeña proporción de los casos agudos, pero que resulta más frecuente en los sujetos que presentan infección crónica sin haber sufrido la enfermedad aguda (cap. 287). Hay ciertos datos clínicos y de laboratorio que sugieren la progresión de una hepatitis aguda hacia una hepatitis crónica: 1)ausencia de resolución completa de síntomas clínicos como anorexia, pérdida de peso y fatiga, así como persistencia de hepatomegalia; 2) presencia de necrosis en puentes o multilobulillar en la biopsia hepática coincidiendo con una hepatitis prolongada y grave; 3) ausencia de normalización completa de aminotransferasas, bilirrubina y globulinas en el suero en los seis a

12 meses que siguen a la enfermedad aguda, y 4) presencia mantenida de HbeAg por tres meses y de HBsAg durante seis meses después de iniciada la hepatitis aguda.

Aunque la hepatitis D aguda no aumenta el riesgo de paso a la cronicidad de una hepatitis B aguda simultánea, la hepatitis D puede incrementar la gravedad de la hepatitis B crónica. La sobreinfección por hepatitis D puede transformar una hepatitis B crónica asintomática o leve en una hepatitis crónica grave y progresiva y cirrosis; también puede acelerar la evolución de la hepatitis B crónica. Algunas sobreinfecciones por el HDV en pacientes con hepatitis B crónica originan hepatitis fulminante. Aunque las infecciones por el HDV y el HBV se asocian con afección hepática grave, en algunos pacientes sólo producen una hepatitis leve e incluso un estado de portador asintomático, y la enfermedad puede volverse indolente tras los primeros años de la infección. Después de la infección aguda por HCV, la posibilidad de que persista en la forma de *infección* crónica va de 85 a 90%. Muchos pacientes con hepatitis C crónica no tienen síntomas, pero puede surgir cirrosis hasta en 20% luego de 10 a 20 años de acaecida la enfermedad aguda; en algunas series de casos, se notificó cirrosis incluso en la mitad de los enfermos de hepatitis C crónica. A pesar de que esta última forma de la enfermedad comprende como mínimo 40% de los casos de hepatopatía crónica y de enfermos a quienes se practica trasplante del hígado por hepatopatía terminal en Estados Unidos y Europa, en la mayoría de los enfermos de hepatitis C crónica las cifras de morbilidad y mortalidad son limitadas en los primeros 20 años de haber comenzado la infección. Es posible que la evolución de la hepatitis mencionada sea influida por genotipos de la hepatitis C, fecha de contagio, duración de la infección, inmunodepresión, consumo excesivo de bebidas alcohólicas como trastorno coexistente, otras infecciones por virus de hepatitis y coinfección por VIH. De hecho, en sujetos con infección por VIH (cap. 173) se identifican con frecuencia cada vez mayor casos de hepatitis B y C crónicas de evolución rápida. En cambio, HAV o HEV no originan hepatopatía crónica.

Algunas *complicaciones raras* de la hepatitis vírica son pancreatitis, miocarditis, neumonía atípica, anemia aplásica, mielitis transversa y neuropatía periférica. Las personas con hepatitis B crónica, en especial aquéllas que adquirieron la infección durante los primeros años de su vida y en especial quienes son portadores de HBeAg, tienen un riesgo elevado de padecer carcinoma hepatocelular. El riesgo de carcinoma hepatocelular está también incrementado en los pacientes con hepatitis C crónica, en los cuales está restringido prácticamente a los que tienen cirrosis, y aparece varias décadas, casi siempre tres, después del comienzo de la enfermedad (cap. 78). En los niños, la hepatitis B cursa en raras ocasiones como una hepatitis anictérica con una erupción papulosa no pruriginosa en cara, nalgas y extremidades, junto con linfadenopatía (acrodermatitis papular de la infancia o síndrome de Gianotti-Crosti).

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Diagnóstico diferencial

Ciertas enfermedades víricas, como la mononucleosis infecciosa o las debidas a citomegalovirus, herpes simple y virus coxsackie, así como la toxoplasmosis, pueden compartir determinadas características clínicas con la hepatitis vírica y originar una elevación de las aminotransferasas séricas y, con menor frecuencia, de la concentración de bilirrubina sérica. Análisis como la determinación de anticuerpos heterófilos y las pruebas serológicas para identificar estos agentes pueden ser útiles en el diagnóstico diferencial si las determinaciones de HBsAg, anti-HBc, IgM anti-HAV y anti-HCV son negativas. Casi todas las infecciones víricas generales pueden producir elevaciones de las aminotransferasas; otras causas raras de lesión hepática que se confunden con hepatitis vírica son las infecciones por *Leptospira, Candida, Brucella, Mycobacterias* y *Pneumocystis.* Es muy importante recoger con cuidado los antecedentes de toma de medicamentos, puesto que muchos fármacos y algunos anestésicos pueden producir un cuadro de hepatitis aguda o de colestasis (cap. 286). Igual importancia tienen los antecedentes inexplicables de "episodios repetidos" de hepatitis aguda, que deben alertar al médico sobre la posibilidad de que el trastorno subyacente sea una hepatitis crónica. También hay que tener presente la hepatitis alcohólica, aunque las concentraciones de aminotransferasas séricas no suelen estar tan elevadas y se observan otros estigmas de alcoholismo. La presencia en la biopsia hepática de infiltración grasa, reacción inflamatoria neutrófila y "hialina alcohólica" son datos que apoyan un origen alcohólico de la lesión hepática más que vírico. Dado que la hepatitis aguda puede manifestarse con dolor en el hipocondrio derecho, náuseas, vómitos, fiebre e ictericia, es frecuente confundirla con colecistitis aguda, coledocolitiasis o colangitis ascendente. Los pacientes con hepatitis aguda toleran mal la cirugía y por tanto es importante excluir este diagnóstico; y, en casos poco claros, puede ser necesario realizar una biopsia hepática percutánea antes de la laparotomía. En los ancianos, la hepatitis vírica a menudo se diagnostica como ictericia obstructiva secundaria a coledocolitiasis o a carcinoma del páncreas. Dado que la hepatitis aguda en el anciano puede ser bastante grave y que la mortalidad operatoria es elevada, es necesario realizar un estudio exhaustivo que incluya análisis bioquímicos, estudios radiográficos del árbol biliar e incluso una biopsia hepática para excluir una hepatopatía parenquimatosa primaria. Otra situación clínica que puede remedar una hepatitis aguda es la insuficiencia ventricular derecha con congestión hepática pasiva, o los síndromes de hipoperfusión, como el que acompaña a choque, hipotensión grave o insuficiencia ventricular izquierda. En esta amplia gama de trastornos hay que incluir también todos aquéllos que interfieren

en el retorno venoso al corazón, como el mixoma auricular, la pericarditis constrictiva, la obstrucción de las venas suprahepáticas (síndrome de Budd-Chiari) o la enfermedad venooclusiva. Las manifestaciones clínicas suelen diferenciar estos trastornos vasculares de la hepatitis vírica. Durante el embarazo pueden confundirse con la hepatitis vírica el hígado graso agudo del embarazo, la colestasis del embarazo, la eclampsia y el síndrome HELLP (*h*emólisis, alteración de los análisis hepáticos [*elevated liver tests*] y descenso de las *p*laquetas). En muy raras ocasiones, los tumores con metástasis hepáticas pueden remedar una hepatitis vírica aguda e incluso fulminante. En ocasiones, se confunden con la hepatitis trastornos genéticos o metabólicos del hígado (como la enfermedad de Wilson o la deficiencia de antitripsina alfa$_1$) y también el hígado graso no alcohólico.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Tratamiento

Tratamiento de la fase aguda

En la hepatitis B, 99% de los adultos previamente sanos que presentan un cuadro clínico evidente de hepatitis aguda se recuperan del todo; por tanto, es poco probable que el tratamiento antivírico mejore las tasas de recuperación, y no es necesario emplearlo. En los casos raros de hepatitis B aguda grave, se ha intentado con éxito el tratamiento con lamivudina (en dosis de 100 mg/día por vía oral), uno de los análogos de nucleósido empleados para el tratamiento de la hepatitis B crónica (cap. 287). Sin embargo, no se han llevado a cabo ensayos clínicos para comprobar la eficacia de esta estrategia, la hepatitis B aguda grave no es una indicación aprobada para este tratamiento y se desconoce su duración necesaria. En los casos típicos de hepatitis C aguda, la recuperación es rara y la progresión a la hepatitis crónica es la norma; los metaanálisis de pequeños ensayos clínicos sugieren que el tratamiento con interferón alfa (3 millones de U por vía subcutánea tres veces por semana) es beneficioso, pues reduce considerablemente la tasa de cronicidad, al inducir respuestas mantenidas en 30 a 70% de los pacientes. En un estudio multicéntrico de 44 sujetos con hepatitis C sintomática aguda en Alemania, la administración intensiva de interferón alfa (5 millones de U en plano subcutáneo todos los días durante cuatro semanas, para seguir con la misma dosis tres veces por semana, otras 20 semanas) en un promedio de tres meses después de la infección, produjo un índice de respuesta virológica sostenida de 98%. En dicho estudio se recomienda tratar la hepatitis C aguda, pero no se precisa la duración del tratamiento ni el momento para emprenderlo. Muchas autoridades optan por el mejor régimen identificado para el tratamiento de la hepatitis C crónica, que es la administración de interferón pegilado de larga acción más ribavirina, un análogo de nucleósido. La eficacia de tal combinación es mayor que la de la monoterapia estándar a base de interferón (cap. 287). Dada la intensa reducción que se ha producido en las dos últimas décadas en la frecuencia de la hepatitis C aguda, ya son raras las oportunidades para identificar y tratar a los pacientes con esta enfermedad. No obstante, los epidemiólogos de los hospitales todavía deberán atender a profesionales sanitarios que se pinchan accidentalmente con agujas contaminadas con hepatitis C; vigilando la elevación de los niveles de ALT y del RNA del HCV después de estos accidentes es posible identificar la aparición de la hepatitis C aguda, y en tal caso debe iniciarse el tratamiento.

Aparte de estas consideraciones terapéuticas específicas, en la mayoría de los casos de hepatitis vírica aguda típica no suele ser necesario ningún tratamiento específico. Aunque las formas clínicas

graves exigen hospitalización, la mayoría de los pacientes no precisan atención hospitalaria. El reposo en cama estricto y prolongado no es esencial para la recuperación total, pero muchos pacientes mejoran con una restricción de la actividad física. Es deseable que la dieta sea hipercalórica, y dado que muchos pacientes sienten náuseas al final del día, el aporte calórico principal se tolera mejor por la mañana. La nutrición intravenosa es necesaria en la fase aguda si el paciente sufre vómitos persistentes y no puede alimentarse adecuadamente por vía oral. Hay que evitar los medicamentos que causan reacciones adversas, como colestasis, y aquéllos que son metabolizados por el hígado. Si surge prurito intenso, es útil la colestiramina, resina que secuestra sales biliares. La corticoterapia no es útil en la hepatitis vírica aguda, incluso en casos graves que se acompañan de *necrosis confluente*, y puede ser peligrosa.

Casi nunca es necesario el aislamiento físico de los pacientes con hepatitis en una habitación y baño individual, salvo en los casos de hepatitis A o E con incontinencia fecal, o de hepatitis B (con o sin hepatitis D concomitante) o C con hemorragia profusa y no controlada. Dado que la mayoría de los pacientes hospitalizados con hepatitis A no excretan el HAV por las heces o lo hacen en muy pequeña cantidad, la posibilidad de que transmitan el HAV durante su ingreso es baja. Por tanto, las enojosas *precauciones enterales no se recomiendan actualmente.* Deben utilizarse guantes para manejar los cómodos o la materia fecal de los pacientes con hepatitis A, pero estas precauciones no difieren de las que se recomiendan en todos los pacientes hospitalizados. En los pacientes con hepatitis B y C hay que hacer hincapié en las precauciones con la sangre, evitando el contacto directo con sangre y otros líquidos corporales mediante el uso de guantes. No son necesarias las precauciones entéricas. Nunca se insistirá lo suficiente en la importancia de las precauciones higiénicas sencillas, como el lavado de manos. Las precauciones que se toman con todos los pacientes deben aplicarse a los que tienen hepatitis vírica.

Los pacientes hospitalizados deben recibir el alta cuando se haya producido una mejoría clínica apreciable, acompañada de un descenso significativo de las cifras de aminotransferasas y de bilirrubina séricas y la normalización del PT. Una elevación ligera de las aminotransferasas no contraindica que el paciente reanude gradualmente su actividad normal.

En la *hepatitis fulminante*, el objetivo del tratamiento es mantener al paciente con vida a través del control del equilibrio hidroelectrolítico, el apoyo circulatorio y respiratorio, el control de la hemorragia, la corrección de la hipoglucemia y el tratamiento de otras complicaciones de la situación de coma, en la esperanza de que se produzca la regeneración y la recuperación del hígado. Se debe restringir el consumo de proteínas y administrar lactulosa o neomicina. Los ensayos controlados han demostrado que el tratamiento con glucocorticoides no es eficaz. De modo similar, no prolongan la supervivencia técnicas como exanguinotransfusión, plasmaféresis, circulación cruzada humana, perfusión cruzada con hígado de cerdo ni hemoperfusión; sin embargo, en estudios en seres humanos está en fase de evaluación la eficacia de aparatos de apoyo extracorporal del hígado, que comprenden cámaras de fibra hueca con hepatocitos. Un factor que sí parece mejorarla es el empleo meticuloso de cuidados intensivos. Cada vez se recurre con más

frecuencia al trasplante ortotópico de hígado en pacientes con hepatitis fulminante, con resultados excelentes (cap. 291).

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Profilaxis

Ya que las posibilidades terapéuticas en la hepatitis vírica aguda son limitadas, y que el tratamiento antivírico de la hepatitis vírica crónica sólo resulta eficaz en algunos enfermos (cap. 287), el énfasis se centra en la prevención mediante la inmunización. El planteamiento de la profilaxis es diferente para cada tipo de hepatitis vírica. En el pasado, la inmunoprofilaxis se basaba únicamente en la inmunización pasiva con preparaciones de globulinas que contenían anticuerpos y que habían sido sometidas a purificación mediante fraccionamiento con etanol en frío a partir del plasma de centenares de donantes normales. En la actualidad se dispone además de vacunas para conseguir la inmunización activa contra las hepatitis A y B.

Hepatitis A

Se dispone de inmunización pasiva con inmunoglobulina (IG) y de inmunización activa con una vacuna de virus muertos. Todas las preparaciones de IG contienen una concentración suficiente de anti-HAV para ser protectoras. Cuando se administra antes de la exposición o durante la fase inicial del período de incubación, la IG previene la hepatitis A clínicamente manifiesta. Para la profilaxis posexposición de contactos íntimos (en el hogar, la actividad sexual o en instituciones) de personas con hepatitis A, se recomienda administrar 0.02 ml/kg tan pronto como sea posible después de la exposición; este proceder es eficaz hasta dos semanas después de la exposición. No es necesario establecer una profilaxis para los contactos ocasionales (oficina, fábrica, colegio u hospital), en la mayoría de las personas mayores, que probablemente serán inmunes, ni en los portadores conocidos de anti-HAV en suero. En guarderías (centros de atención diurna), la detección de casos de hepatitis A entre los niños o el personal debe estimular la aplicación de inmunoprofilaxis en el centro y en los familiares de los niños. Cuando se detecta la mayor parte de los brotes epidémicos de hepatitis A que tienen un mismo origen, el período de incubación suele estar demasiado avanzado para que la IG sea eficaz; sin embargo, la profilaxis puede reducir la frecuencia de casos secundarios. En las personas que viajan a zonas tropicales, países en desarrollo o a otras zonas que no forman parte de las rutas turísticas habituales, antes de que se dispusiera de una vacuna se recomendaba la profilaxis con IG. Cuando el viaje duraba menos de tres meses se administraban 0.02 ml/kg; para viajes más largos o cuando la residencia se fijaba en estas zonas, se recomendaba una dosis de 0.06 ml/kg cada cuatro a seis meses. La administración de globulina derivada de plasma es innocua; todos los lotes contemporáneos de IG se someten a procedimientos de inactivación vírica y deben estar libres de RNA de HCV, según lo indiquen los métodos de PCR. La

administración intramuscular del lote de IG no se ha acompañado de transmisión de HBV, HCV ni virus de inmunodeficiencia humana.

Se ha comprobado que una vacuna inactivada con formol, obtenida a partir de una cepa del HAV atenuada en cultivo de tejidos, es innocua, inmunógena y eficaz para prevenir la hepatitis A. Está aprobado su empleo en personas de al menos dos años de edad y parece conferir protección adecuada al cabo de cuatro semanas de la primera dosis. Si puede administrarse al menos cuatro semanas antes de que se vaya a producir una posible exposición, como un viaje a una zona endémica, la vacuna contra la hepatitis A constituye el método de elección para la inmunoprofilaxis *preexposición.* Si el viaje es más inminente, debe administrarse IG (0.02 ml/kg) en un punto de inyección distinto, junto con la primera dosis de vacuna. Dado que la vacuna proporciona una protección muy duradera (pueden mantenerse concentraciones protectoras de anti-HAV hasta 20 años después de la vacunación), las personas en riesgo permanente (p. ej., que viajen con frecuencia a áreas endémicas o que residan en ellas durante períodos prolongados) deben vacunarse; la vacuna elimina la necesidad de administrar inyecciones repetidas de IG. Otros grupos candidatos a recibir la vacuna de la hepatitis A son personal militar, poblaciones con brotes epidémicos cíclicos de hepatitis A (p. ej., los nativos de Alaska), empleados de centros de atención diurna, cuidadores de primates, trabajadores de laboratorio expuestos a la hepatitis A o a muestras de heces, niños de comunidades con gran frecuencia de hepatitis A y pacientes con hepatopatía crónica. Dado el incremento del riesgo de hepatitis A fulminante (observada en algunas experiencias, pero no confirmada por otras) entre los pacientes con hepatitis C crónica, este grupo también se ha señalado como candidato para recibir la vacuna de la hepatitis A. Otros grupos de población que presenten un aumento del riesgo de sufrir la infección también deben ser vacunados, como los varones homosexuales, los adictos a drogas por vía parenteral y los pacientes con trastornos de la coagulación que precisan de la administración frecuente de concentrados de factores de coagulación. Las recomendaciones en cuanto a dosis y frecuencia varían según los dos preparados disponibles (cuadro 285-5); ambos se administran por vía intramuscular. Se ha descrito que la vacuna de la hepatitis A es eficaz para prevenir los casos secundarios de hepatitis A aguda en los contactos domésticos (convivientes) del paciente, aunque su utilidad como profilaxis en otras situaciones posexposición todavía no se ha demostrado.

Cuadro 285-5. Calendario de vacunación contra hepatitis A

Edad en años	Núm. de dosis	Dosis	Calendario en meses
HAVRIX (GLAXOSMITHKLINE)			
2-18	2	720 ELU[a] (0.5 ml)	0, 6-12
>18	2	1 440 ELU (1.0 ml)	0, 6-12
VAQTA (MERCK)			
2-17	2	25 U (0.5 ml)	0, 6
>17	2	50 U (1.0 ml)	0, 6-18

[a] ELU, unidades de inmunoensayo ligado a enzima (*enzyme-linked immunoassay units*).

Hepatitis B

Hasta 1982, la prevención de la hepatitis B se basaba en la inmunoprofilaxis *pasiva,* ya fuera con IG ordinaria, con bajo contenido de anti-HBs, o con inmunoglobulina de la hepatitis B (*hepatitis B immune*, *globulin*, HBIG), con título elevado de anti-HBs. Nunca se ha demostrado, y sigue siendo cuestionable, la eficacia de la IG ordinaria; se ha puesto incluso en duda la eficacia de la HBIG, demostrada en varios ensayos clínicos, y su contribución parece limitarse a reducir la frecuencia de la *enfermedad* clínica, no a prevenir la *infección.* La primera vacuna para la inmunización *activa*, que apareció en 1982, se obtuvo a partir de partículas esféricas de 22 nm purificadas no infecciosas de HBsAg, extraídas del plasma de portadores sanos de HBsAg. En 1987, la vacuna obtenida del plasma fue sustituida por una vacuna obtenida por ingeniería genética a partir de una levadura recombinante. Esta última vacuna está formada por partículas de HBsAg no glucosiladas, pero por lo demás indistinguibles del HBsAg natural; en Estados Unidos existen dos vacunas recombinantes autorizadas. Las recomendaciones actuales para su empleo profiláctico pueden dividirse en función de que se apliquen antes o después de la exposición.

La profilaxis contra la hepatitis B *previa a la exposición* en situaciones de exposición frecuente (profesionales sanitarios con riesgo de contacto con sangre, pacientes y personal de unidades de hemodiálisis, personas que viven o trabajan en instituciones dedicadas a la atención de minusválidos, drogadictos por vía parenteral, presos con largas condenas de reclusión, varones homosexuales y personas heterosexuales promiscuas, enfermos que, como los hemofílicos, precisan tratamiento prolongado con cantidades elevadas de derivados sanguíneos, contactos domésticos y sexuales de portadores de HBsAg, personas que viven en zonas endémicas o que viajan con frecuencia a éstas, niños menores de 18 años que no hayan sido vacunados, y niños no vacunados nativos de Alaska o de las islas del Pacífico, o que convivan con inmigrantes de la primera generación procedentes de países endémicos) debe realizarse con tres inyecciones intramusculares (en el deltoides, no en el glúteo) de vacuna contra la hepatitis B en los meses cero, uno y seis. El embarazo *no* supone una contraindicación para recibir la vacuna. En zonas poco endémicas para HBV, como Estados Unidos, la estrategia de vacunar a las personas pertenecientes a grupos de alto riesgo no se ha mostrado eficaz a pesar de que se dispone de vacunas contra la hepatitis B seguras

y eficaces. La incidencia de nuevos casos de hepatitis B continúa aumentando en Estados Unidos después de la introducción de las vacunas; menos de 10% de las personas incluidas en los grupos de alto riesgo han sido vacunadas realmente, y casi 30% de las personas que contraen hepatitis B aguda esporádica no pertenecen a ningún grupo de alto riesgo. Por tanto, para influir sobre la frecuencia de la infección por el HBV en una zona poco endémica, como Estados Unidos, se aconseja la vacunación universal en la infancia. En los niños no vacunados nacidos después de la implantación de la vacunación universal en la primera infancia, se aconseja vacunar al comienzo de la adolescencia, a los 11 o 12 años de edad; esta recomendación se ha extendido hasta incluir a todos los niños no vacunados entre los cero y 18 años. En áreas en que es hiperendémico el HBV, como Asia, la vacunación universal de los niños ha originado una disminución notable (10 a 15 años) en el índice de hepatitis B y sus complicaciones.

Hay dos vacunas recombinantes contra la hepatitis B que son comparables. Una de ellas contiene 10 μg de HBsAg (Recombivax-HB), y la otra, 20 μg de HBsAg (Engerix-B). Las dosis recomendadas para cada inyección difieren entre ambos preparados (cuadro 285-6).

Cuadro 285-6. Calendario de vacunación contra hepatitis B antes de exposiciones

Grupo destinatario	Núm. de dosis	Dosis	Calendario en meses
RECOMBIVAX-HB (MERCK)			
Lactantes y niños (<11 años)	3	5 μg (0.5 ml)	0-2, 1-4, 6-18
Adolescentes (11-19 años)	3	5 μg (0.5 ml)	0-2, 1-4, 4-6
Adultos (20 años y mayores)	3	10 μg (1.0 ml)	0-2, 1-4, 4-6
Sujetos en hemodiálisis[a]	3	40 μg (1.0 ml)	0, 1, 6
ENGERIX-B (GLAXOSMITHKLINE)			
Lactantes y niños (<10 años)	3	10 μg (0.5 ml)	0-2, 1-4, 6-18
Adolescentes (10-19 años)	3	10 μg (0.5 ml)	0-2, 1-4, 4-6
Adultos (20 años y mayores)	3	20 μg (1.0 ml)	0-2, 1-4, 4-6
Sujetos en hemodiálisis[a]	3	40 μg (1.0 ml)	0, 1, 6

[a]Incluye otras personas inmunodeficientes.

En las personas no vacunadas que se exponen al HBV se recomienda realizar profilaxis *después de la exposición* mediante una combinación de HBIG (para obtener rápidamente títulos elevados de anti-HBs circulante) y de vacuna contra la hepatitis B (para conseguir una inmunidad duradera y aprovechar la posible eficacia de la vacuna para atenuar la enfermedad clínica si se administra tras el contagio). En el caso de la exposición *perinatal* de niños nacidos de madres HBsAg-positivas, se debe administrar por vía intramuscular una dosis única de 0.5 ml de HBIG en el muslo

inmediatamente después del nacimiento, seguida de un tratamiento completo con tres inyecciones de vacuna recombinante contra la hepatitis B (véanse antes las dosis), la primera de las cuales se administrará dentro de las primeras 12 h de vida. En las personas que hayan sufrido una inoculación percutánea directa o una exposición transmucosa a sangre o líquidos corporales positivos para HBsAg (p. ej., *pinchazos accidentales con aguja*, otras inoculaciones a través de una mucosa, o ingestión), se administrará lo antes posible una dosis única intramuscular de 0.06 ml/kg de HBIG, seguida de un tratamiento completo de vacunación contra la hepatitis B que se iniciará antes de que transcurra una semana. En las personas que hayan sufrido una exposición por *contacto sexual* con un enfermo con hepatitis B aguda, debe administrarse una dosis única por vía intramuscular de 0.06 ml/kg de HBIG antes de que hayan pasado 14 días desde la exposición, seguida de un tratamiento completo de vacunación. Si se recomienda aplicar HBIG y vacuna contra la hepatitis B, pueden administrarse simultáneamente pero en lugares separados.

No se sabe cuánto dura exactamente la protección de la vacuna contra la hepatitis B; sin embargo, alrededor de 80 o 90% de los sujetos inmunocompetentes que han sido vacunados conservan tasas protectoras de anti-HBs durante al menos cinco años, y de 60 a 80% durante 10 años. Después, incluso si deja de detectarse el anti-HBs, persiste la protección contra la hepatitis B clínicamente manifiesta, contra la antigenemia de superficie de la hepatitis B y contra la infección crónica por el HBV. En la actualidad no se recomienda administrar de forma sistemática dosis de *refuerzo*, salvo en las personas inmunodeprimidas en las que no se detecte anti-HBs, o en las personas inmunocompetentes que sigan expuestas a posibles inoculaciones con material HBsAg-positivo tras la desaparición de anti-HBs. En concreto, en el caso de los pacientes en hemodiálisis se recomienda la determinación anual de anti-HBs tras la vacunación; se aconseja administrar dosis de recuerdo cuando la concentración de anti-HBs desciende por debajo de 10 mUI/ml. Para personas expuestas al riesgo de presentar hepatitis A y B, se cuenta con una vacuna combinada que contiene 720 U (de enzimoinmunoensayo ligado a enzima) de HAV inactivada y 20 μg de HBsAg obtenido por bioingeniería (se aplica en los meses cero, uno y seis).

Hepatitis D

La infección por hepatitis D puede prevenirse vacunando contra la hepatitis B a las personas predispuestas. No hay ningún producto disponible para realizar inmunoprofilaxis de la sobreinfección por el HDV en los portadores de HBsAg; en estos casos se recomienda evitar las exposiciones percutáneas y excluir los contactos íntimos con personas que padezcan la infección por el virus de hepatitis D.

Hepatitis C

Se ha comprobado que la IG no previene eficazmente la hepatitis C y ya no se recomienda su uso en la profilaxis posexposición en casos de exposición perinatal, por pinchazo o por vía sexual. Aunque se ha obtenido un prototipo de vacuna que induce anticuerpos contra las proteínas de la envoltura del HCV, actualmente en la práctica no cabe utilizar ninguna vacunación contra la

hepatitis C. La heterogeneidad marcada por el genotipo y las cuasiespecies, así como la celeridad con que este virus evade los anticuerpos neutralizantes a consecuencia de la rapidez de sus mutaciones, hacen que este virus constituya un objetivo difícil para conseguir la inmunoprofilaxis con una vacuna. Se ha logrado prevenir la hepatitis C postransfusional mediante una serie de medidas aplicadas a lo largo del tiempo: exclusión de los donantes retribuidos y utilización del suministro proporcionado por donantes voluntarios; estudio sistemático de la sangre donada con marcadores sustitutos, como la ALT (que ya no se recomienda) y el anti-HBc, que son marcadores que identifican un segmento de la población de donantes con un riesgo elevado de sufrir infecciones de transmisión sanguínea; exclusión de donantes pertenecientes a grupos de alto riesgo de SIDA y aplicación de pruebas de cribado de anti-VIH, y análisis progresivamente más sensibles para detectar anti-HCV. Se están desarrollando métodos de tratamiento químico y térmico de las unidades de sangre que, tras ser mezcladas, se utilizan para obtener hemoderivados simples y concentrados.

En ausencia de inmunización activa o pasiva, la prevención de la hepatitis C se basa en cambios de conducta y toma de precauciones para limitar la exposición a personas infectadas. Las recomendaciones emitidas para identificar a los pacientes con hepatitis clínicamente asintomática como candidatos a recibir tratamiento médico tiene como beneficio secundario el permitir identificar a las personas cuyos contactos podrían estar en riesgo de infectarse. Se ha recomendado un programa para identificar a las personas que fueron transfundidas antes de 1992 con sangre de donantes en los que posteriormente se detectó hepatitis C. Además, se aconseja realizar una determinación de anti-HCV en cualquier persona que recibiera una transfusión de sangre o fuera sometida a un trasplante de órgano antes de la introducción de las pruebas de cribado de segunda generación en 1992, en las personas adictas a drogas parenterales, en los pacientes en hemodiálisis crónica, en quienes presentan trastornos de la coagulación tratados antes de 1987 con factores de coagulación obtenidos de múltiples donantes, en las personas con valores elevados de aminotransferasas, en los profesionales sanitarios expuestos a sangre o agujas contaminadas HCV-positivas y en los niños nacidos de madres HCV-positivas.

En el caso de las parejas sexuales monógamas y estables, la transmisión sexual de la hepatitis C es poco probable, y no se recomienda emplear métodos preventivos de barrera. En las personas con múltiples parejas sexuales o con enfermedades de transmisión sexual, el riesgo de adquirir la hepatitis C es mayor, por lo que se recomienda el empleo de métodos de barrera (preservativos de látex). Una persona con hepatitis C no debe compartir con sus parejas sexuales y los miembros de su familia instrumentos como cuchillas de afeitar, cepillos de dientes y cortauñas. No se recomiendan precauciones especiales en el caso de los niños nacidos de madres con hepatitis C, y no es necesario restringir la lactancia materna.

Hepatitis E

No se ha dilucidado si la IG evita la hepatitis E. Se ha elaborado una vacuna por bioingeniería y está en fase de evaluación en seres humanos.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.



McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Blight KJ et al: Efficient initiation of HCV RNA replication in cell culture. Science 290:1972, 2000 [PMID: 11110665]

Bouchard MJ et al: Calcium signaling by HBx protein in hepatitis B virus DNA replication. Science 294:2376, 2001 [PMID: 11743208]

Branch AD, Seeff LB (eds): Hepatitis C: State of the art at the millennium. Semin Liver Dis 20:1, 127, 2000

Centers for Disease Control and Prevention: General recommendations on immunization: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices and the American Academy of Family Physicians. Morb Mort Week Rep 51(RR-2):1, 2002

Centers for Disease Control and Prevention: Hepatitis B virus: A comprehensive strategy for eliminating transmission in the United States through universal childhood vaccination, recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP). Morb Mort Week Rep 40 (RR-13):1, 1991

Centers for Disease Control and Prevention: Prevention of hepatitis A through active or passive immunization: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Morb Mort Week Rep 48 (RR-12):1, 1999

Centers for Disease Control and Prevention: Recommendations for prevention and control of hepatitis C virus (HCV) infection and HCV-related chronic disease. Morb Mort Week Rep 47:1, 1998

Centers for Disease Control and Prevention: Update: Recommendations to prevent hepatitis B virus transmission—United States. Morb Mort Week Rep 44:574, 1995

Centers for Disease Control and Prevention: Updated U.S. Public Health Service guidelines for the management of occupational exposures to HBV, HCV, and HIV and recommendations for postexposure prophylaxis. Morb Mort Week Rep 50(RR-11):1, 2001

Chu C-J et al: Hepatitis B virus genotype B is associated with earlier HBeAg seroconversion compared with hepatitis B virus genotype C. Gastroenterology 122:1756, 2002 [PMID: 12055581]

Chu C-J, Lok ASK: Clinical significance of hepatitis B virus genotypes. Hepatology 35:1274, 2002 [PMID: 11981779]

Consensus Statement: EASL International Consensus Conference on Hepatitis C. J Hepatol 30:956, 1999

Donahue JG et al: The declining risk of post-transfusion hepatitis C virus infection. N Engl J Med 327:369, 1992 [PMID: 1320736]

El-Serag HB et al: Extrahepatic manifestation of hepatitis C among United States male veterans. Hepatology 36:1439, 2002 [PMID: 12447870]

Gaeta GB et al: Chronic hepatitis D: A vanishing disease? An Italian multicenter study. Hepatology 32:824, 2000 [PMID: 11003629]

Guidotti LG et al: Viral clearance without destruction of infected cells during acute HBV infection. Science 284:825, 1999 [PMID: 10221919]

Hutin YJF et al: A multistate, foodborne outbreak of hepatitis A. N Engl J Med 340:595, 1999 [PMID: 10029643]

Jaeckel E et al: Treatment of acute hepatitis C with interferon alfa-2b. N Engl J Med 345:1452, 2001 [PMID: 11794193]

Koff RS et al: Hepatitis A. Lancet 341:1643, 1998

Krawczynski K: Hepatitis E. Hepatology 17:932, 1993 [PMID: 8491455]

Lauer GM, Walker BD: Medical progress: Hepatitis C virus infection. N Engl J Med 345:41, 2001 [PMID: 11439948]

Lemon SM, Thomas DL: Vaccines to prevent viral hepatitis. N Engl J Med 336:196, 1997 [PMID: 8988900]

Liang TJ et al: Pathogenesis, natural history, treatment, and prevention of hepatitis C. Ann Intern Med 132:296, 2000 [PMID: 10681285]

Lohmann V et al: Replication of subgenomic hepatitis C virus RNAs in a hepatoma cell line. Science 285:110, 1999 [PMID: 10390360]

Lok ASF, McMahon BJ: Chronic hepatitis B. Hepatology 34:1225, 2001 [PMID: 11732013]

Major ME et al: The molecular virology of hepatitis C. Hepatology 25:1527, 1997 [PMID: 9185778]

Margolis HS et al (eds): *Viral Hepatitis and Liver Disease*. Atlanta/London: International Medical Press, 2002

Marinos G et al: Hepatitis B virus variants with core gene deletions in the evolution of chronic hepatitis B infection. Gastroenterology 111:183, 1996 [PMID: 8698197]

Miller RH et al: Compact organization of the hepatitis B virus genome. Hepatology 9:322, 1989 [PMID: 2643549]

National Institutes of Health Consensus Development Conference Management of hepatitis C. Hepatology 36 (Suppl 1):1S, 2002

National Institutes of Health Consensus Development Conference: Management of hepatitis C. Hepatology 26 (Suppl 1):1S, 1997

Ni Y-H et al: Hepatitis B virus infection in children and adolescents in a hyperendemic area: 15 years after mass hepatitis B vaccination. Ann Intern Med 135:796, 2001 [PMID: 11694104]

Nishioka K et al (eds): *Viral Hepatitis and Liver Disease*. New York. Springer, 1994

Okamoto H et al: Superinfection of chimpanzees carrying hepatitis C virus of genotype II/1b with that of genotype III/2a or I/1a. Hepatology 20:1131, 1994 [PMID: 7927243]

Orland JR et al: Acute hepatitis C. Hepatology 33:321, 2001 [PMID: 11172332]

Pawlotsky J-M: Molecular diagnosis of viral hepatitis. Gastroenterology 122:1554, 2002 [PMID: 12016423]

Purcell RH: Hepatitis viruses: Changing patterns of human disease. Proc Natl Acad Sci USA 91:2401, 1994 [PMID: 8146130]

Reherman B et al: Cytotoxic T lymphocyte responsiveness after resolution of chronic hepatitis B virus infection. J Clin Invest 67:1655, 1996

Rizzetto M et al (eds): *Viral Hepatitis and Liver Disease*. Proceedings of the IX triennial international symposium on viral hepatitis and liver disease, Rome, Italy, 21–25 April, 1996. Turin, Edizioni Minerva Medica, 1997

Rosina F et al: Changing pattern of chronic hepatitis D in southern Europe. Gastroenterology 117:161, 1999 [PMID: 10381923]

Sato S et al: Hepatitis B virus strains with mutations in the core promoter in patients with fulminant hepatitis. Ann Intern Med 122:241, 1995 [PMID: 7825758]

Schreiber GB et al: The risk of transfusion-transmitted viral infection. N Engl J Med 334:1685, 1996 [PMID: 8637512]

Seeff LB (ed) et al: Long-term mortality and morbidity of transfusion-associated non-A, non-B, and type C hepatitis: A National Heart, Lung, and Blood Institute collaborative study. Hepatology 33:455, 2001 [PMID: 11172349]

Seeff LB (ed): Hepatitis C. Semin Liver Dis 15:1, 1995

Seeff LB et al: A serologic follow-up of the 1942 epidemic of post-vaccination hepatitis in the United States Army. N Engl J Med 316:965, 1987 [PMID: 2436048]

Seeger C et al: Biochemical and genetic evidence for the hepatitis B virus replication strategy. Science 232:477, 1986 [PMID: 3961490]

Simmonds P: Variability of hepatitis C virus. Hepatology 21:570, 1995 [PMID: 7531173]

Teo E-K et al: Hepatitis B infection in patients with acute liver failure in the United States. Hepatology 33:972, 2001 [PMID: 11283862]

Thimme R et al: Viral and immunological determinants of hepatitis C virus clearance, persistence, and disease. Proc Natl Acad Sci USA 99:15661, 2002 [PMID: 12441397]

Tong MJ et al: Clinical outcomes after transfusion-associated hepatitis C. N Engl J Med 332:1463, 1995 [PMID: 7739682]

Vento S et al: Fulminant hepatitis associated with hepatitis A virus superinfection in patients with chronic hepatitis C. N Engl J Med 338:286, 1998 [PMID: 9445408]

Wedemeyer H et al: Impaired effector function of hepatitis C virus–specific CD8+ T cells in chronic hepatitis C virus infection. J Immunol 169:3447, 2002 [PMID: 12218168]

Wilner IR et al: Serious hepatitis A: An analysis of patients hospitalized during an urban epidemic in the United States. Ann Intern Med 128:111, 1998

Yang H-I et al: Hepatitis B e antigen and the risk of hepatocellular carcinoma. N Engl J Med 347:168, 2002 [PMID: 12124405]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Hepatitis inducida por agentes tóxicos y medicamentos: introducción

La inhalación, ingestión o administración parenteral de numerosos fármacos y productos químicos pueden causar lesión hepática. Entre estos productos se incluyen agentes tóxicos industriales (p. ej., tetracloruro de carbono, tricloroetileno y fósforo amarillo), los octapéptidos termoestables bicíclicos tóxicos de determinadas especies de *Amanita* y *Galerina* (envenenamiento por setas hepatotóxicas) y, lo que es más frecuente, los productos farmacológicos utilizados para tratar algunas enfermedades. Es fundamental interrogar cuidadosamente a todo paciente con ictericia o alteraciones de la bioquímica hepática acerca de la posible exposición a productos químicos en el trabajo o en casa, o sobre el uso de medicamentos con o sin receta médica, y remedios herbales o de medicina alternativa. Los hepatotóxicos dañan el hepatocito de manera directa, por ejemplo a través de un radical libre o un producto intermedio metabólico que causa peroxidación de los lípidos de la membrana y lesiona la célula. Otra posibilidad es que el fármaco, o alguno de sus metabolitos, distorsionen la membrana celular u otras moléculas de la célula, o bloqueen vías bioquímicas o afecten la integridad celular. Estas lesiones, a su vez, llegan a producir necrosis de los hepatocitos; a lesionar los conductos biliares, provocando colestasis; o a bloquear las vías de movimiento de los lípidos, inhibir la síntesis de proteínas o alterar la oxidación mitocondrial de los ácidos grasos, dando lugar a la acumulación de grasas (esteatosis). En algunos casos, el fármaco sensibiliza hepatocitos lábiles a citocinas tóxicas, y las diferencias entre receptores susceptibles y no susceptibles al medicamento pudieran atribuirse a polimorfismos en la elaboración de citocinas protectoras que compiten, como se ha sugerido en el caso de los efectos tóxicos del paracetamol en el hígado (véase más adelante). Además, se ha demostrado que la activación de los transportadores nucleares, como sería el receptor de androstano constitutivo (*constitutive androstane receptor*, CAR), participa en la inducción de los efectos tóxicos de fármacos en el hígado. En términos generales, se han identificado dos grandes tipos de hepatotoxicidad química: 1) tóxica directa y 2) idiosincrásica.

La mayor parte de los fármacos, que son insolubles en agua, sufren una serie de pasos de transformación metabólica que culminan en una forma hidrosoluble adecuada para su eliminación renal o biliar. Este proceso comienza con la oxidación o la metilación, mediada inicialmente por las oxigenasas de función mixta del citocromo P450 (reacción de fase I), seguida de la glucuronización o sulfatación (reacción de fase II), o la inactivación por el glutatión. La mayor parte de la hepatotoxicidad producida por fármacos es mediada por un metabolito tóxico de la fase I, aunque también puede contribuir la disminución de glutatión, lo que impide la inactivación de compuestos nocivos por la S-transferasa de glutatión.

Según se muestra en el cuadro 286-1, la hepatitis por toxicidad directa se manifiesta de manera predecible en los individuos expuestos al agente nocivo y depende de la dosis. El período de latencia entre la exposición al agente tóxico y la lesión hepática suele ser corto (a menudo unas cuantas horas), aunque las manifestaciones clínicas tardan a veces hasta 24 o 48 h. Los productos que causan hepatitis tóxicas suelen ser venenos sistémicos o son transformados en el hígado en metabolitos tóxicos. Los agentes tóxicos hepáticos directos originan alteraciones morfológicas que son relativamente características y reproducibles para cada uno. Por ejemplo, el tetracloruro de carbono y el tricloroetileno generalmente originan una necrosis zonal centrolobulillar, mientras que la lesión típica de la intoxicación por fósforo amarillo es periportal. Los octapéptidos hepatotóxicos de *Amanita phalloides* suelen producir necrosis hepática masiva. La dosis letal de esta toxina es de 10 mg, aproximadamente la cantidad contenida en el sombrerillo de una sola seta. La tetraciclina, administrada en

dosis superiores a 1.5 g/día por vía intravenosa, origina cúmulos microvesiculares de grasa en el hígado. La alteración hepática, que a menudo sólo es una parte de la toxicosis producida por los agentes hepatotóxicos directos, puede no detectarse sino hasta que aparece la ictericia.

Cuadro 286-1. Algunas características de la lesión hepática inducida por agentes tóxicos y medicamentos

	Modelos de efecto tóxico directo[a]		Modelos de reacción idiosincrásica[a]			Otros[a]
Características	**Tetracloruro de carbono**	**Paracetamol**	**Halotano**	**Isoniazida**	**Clorpromazina**	**Anticonceptivos orales**
Toxicidad predecible y dependiente de la dosis	+	+	0	0	0	+
Período de latencia	Corto	Corto	Variable	Variable	Variable	Variable
Artralgias, fiebre, erupción cutánea, eosinofilia	0	0	+	0	+	0
Morfología hepática	Necrosis, infiltración grasa	Necrosis centrolobulillar	Similar a hepatitis vírica	Similar a hepatitis vírica	Colestasis *con* inflamación portal	Colestasis *sin* inflamación portal, lesiones vasculares

[a] Los fármacos enumerados son ejemplos típicos.

Entre las reacciones idiosincrásicas por medicamentos, la hepatitis suele ser infrecuente e impredecible, la respuesta no guarda relación con la dosis y puede suceder en cualquier momento durante la exposición, o al poco tiempo de después de ella. Además de la dificultad de predecir o identificar la hepatotoxicidad idiosincrásica a fármacos, está la aparición de incrementos leves y transitorios no progresivos de aminotransferasas séricas, que muestran resolución si se continúa el uso del fármaco. Dicha "adaptación", que acaece por un mecanismo desconocido, se observa en fármacos como isoniazida, valproato, fenilhidantoína e inhibidores de reductasa de 3-hidroxi-3-metilglutarilcoenzima A (HMG-CoA) (estatinas). En alrededor de la cuarta parte de los pacientes con reacciones hepatotóxicas idiosincrásicas a medicamentos se producen manifestaciones extrahepáticas de hipersensibilidad, como erupción cutánea, fiebre, leucocitosis y eosinofilia; este hecho, junto con la imposibilidad de predecir la hepatotoxicidad idiosincrásica de los medicamentos, refuerza la hipótesis de que este tipo de reacciones inducidas por fármacos son mediadas inmunitariamente. Sin embargo, datos más recientes sugieren que, en la mayor parte de los casos, incluso las reacciones idiosincrásicas se deben a hepatotoxicidad directa, en este caso de los metabolitos de los medicamentos y no del compuesto original. Los prototipos de las reacciones hepatotóxicas idiosincrásicas, la hepatitis por halotano y la hepatotoxicidad por isoniazida, que con frecuencia se acompañan de manifestaciones de hipersensibilidad, se consideran actualmente mediadas por metabolitos tóxicos que lesionan de manera directa los hepatocitos. Ahora se piensa que la mayor parte de las reacciones idiosincrásicas se deben a diferencias en el comportamiento metabólico ante productos específicos; la predisposición individual es regulada por la cinética de la producción de metabolitos tóxicos, que muestra diferencias interindividuales. Sin embargo, a veces es difícil pasar por alto la existencia de manifestaciones clínicas de una reacción alérgica (eosinofilia histica intensa, autoanticuerpos, etc.). Se han descrito modelos *in vitro* de citotoxicidad linfocítica contra hepatocitos de conejo alterados mediante incubación con el medicamento potencialmente lesivo. Además, diversos casos de hepatotoxicidad mediada por fármacos se asocian con la aparición de autoanticuerpos, incluido un tipo de anticuerpos contra los microsomas hepáticos y renales, los anti-LKM2, dirigidos contra una enzima del citocromo P450. De forma similar, en algunos casos se ha demostrado que un medicamento o su metabolito se unen a un componente celular del individuo afectado para formar un hapteno; se considera que la respuesta inmunitaria contra este "neoantígeno" interviene en la patogenia de la lesión hepática. Por tanto,

algunos expertos subdividen la hepatotoxicosis idiosincrásica por medicamentos en dos tipos: por hipersensibilidad (alérgica) y "metabólica". No obstante, salvo algunas excepciones, es difícil admitir que en la mayor parte de los casos idiosincrásicos de lesión hepática inducida por medicamentos exista una auténtica alergia a fármacos.

Las reacciones idiosincrásicas originan un espectro morfológico más variable que las debidas a tóxicos directos; con frecuencia un mismo medicamento es capaz de originar diferentes lesiones, aunque algunas predominan. Dependiendo del producto implicado, la hepatitis idiosincrásica puede consistir en un cuadro clínico y morfológico indistinguible de la hepatitis vírica (p. ej., halotano) o simular una obstrucción extrahepática de las vías biliares, con datos morfológicos propios de colestasis. La colestasis inducida por fármacos oscila entre los siguientes tipos, ordenados por gravedad creciente: 1) colestasis en banda con lesión hepatocelular limitada (p. ej., los estrógenos, andrógenos 17, α-sustituidos); 2) colestasis inflamatoria (p. ej., fenotiazinas, amoxicilina-ácido clavulánico, oxacilina, eritromicina estolato); 3) colangitis esclerosante (p. ej., después de la infusión intrahepática del quimioterápico fluxoridina para el tratamiento de las metástasis hepáticas del carcinoma primitivo de colon); 4) desaparición de los conductos biliares, colestasis "ductopénica", similar a la que se observa en el rechazo crónico después del trasplante hepático (p. ej., carbamazepina, clorpromazina, antidepresivos tricíclicos). La colestasis puede surgir al unirse los fármacos a transportadores de membrana de conductillos, al acumularse ácidos biliares tóxicos como consecuencia de la ineficacia de la bomba canalicular, o provenir de defectos genéticos en las proteínas de los transportadores canaliculares. También se pueden encontrar alteraciones morfológicas a manera de necrosis hepática confluente (p. ej., metildopa) o, más raramente, granulomas hepáticos (p. ej., sulfamidas). Hay sustancias que provocan esteatosis macrovesicular o microvesicular, o esteatohepatitis, que en algunos casos se asocia con disfunción mitocondrial y peroxidación de lípidos. La hepatotoxicosis grave asociada a la esteatohepatitis, muy probablemente producida por toxicosis mitocondrial, se está identificando con frecuencia creciente entre los pacientes que reciben tratamiento antirretrovírico con inhibidores de la transcriptasa inversa (p. ej., zidovudina, didanosina) o inhibidores de proteasa (p. ej., indinavir, ritonavir) para la infección por el VIH (cap. 173). En términos generales, es reversible la hepatotoxicidad mitocondrial de dichos antirretrovíricos, pero la hepatotoxicidad no reversible e impresionante acompañada de lesión mitocondrial (inhibición de la polimerasa gamma de DNA) fue la causa de insuficiencia hepática aguda detectada en los primeros estudios de fialuridina en seres humanos, un análogo pirimidínico fluorado con potente actividad contra el virus de la hepatitis B. Otro "punto" en que puede surgir la hepatotoxicidad idiosincrásica a fármacos son las células del revestimiento sinusoidal; si son lesionadas, como después de usar dosis altas de quimioterápicos (como la ciclofosfamida, el melfalán y el busulfán) administradas antes del trasplante de médula ósea, puede surgir enfermedad venooclusiva.

No todas las reacciones adversas a medicamentos pueden clasificarse como tóxicas o idiosincrásicas. Por ejemplo, los anticonceptivos orales que combinan estrógenos y progestágenos en ocasiones alteran los análisis hepáticos y ocasionalmente producen ictericia. Sin embargo, no causan necrosis ni infiltración grasa, suelen faltar las manifestaciones de hipersensibilidad, y la vulnerabilidad a la colestasis inducida por anticonceptivos orales parece estar determinada genéticamente. Dicha colestasis inducida por estrógenos es más común en mujeres con colestasis gravídica, trastorno vinculado con defectos genéticos en las proteínas del transportador canalicular vinculado con resistencia a múltiples fármacos. Se han identificado otros casos de hepatotoxicidad por fármacos determinada genéticamente. Por ejemplo, alrededor de 10% de la población tiene un rasgo autosómico recesivo asociado con la ausencia de la enzima 2D6 en el citocromo P450, y presenta un trastorno de la actividad de la enzima debrisoquina-4-hidroxilasa. Como consecuencia de ello, no pueden metabolizar ciertos compuestos como la desipramina, el propranolol y la quinidina, por lo que tienen mayor riesgo de sufrir hepatotoxicosis por estos compuestos.

Algunas formas de hepatotoxicosis medicamentosa son tan raras, es decir, surgen en menos de un caso por 10 000 receptores, que no se manifiestan en estudios clínicos que abarcan sólo algunos miles de receptores y se

realizan para lograr el registro de un medicamento. Un ejemplo de hepatotoxicosis medicamentosa idiosincrásica rara pero grave surgió después de la aprobación y el uso generalizado de la troglitazona (un agonista de receptores activador gamma y proliferador peroxisómico), que fue el primer agente sensibilizador a insulina de la familia de la tiazolidindiona en comercializarse. Esta situación de hepatotoxicidad medicamentosa se identificó sólo después que se introdujo en el mercado al fármaco, lo cual destaca la importancia de la vigilancia después de la comercialización, para identificar fármacos tóxicos y tener la opción de retirarlos del mercado.

Dado que el diagnóstico de hepatitis inducida por medicamentos suele ser de presunción y que hay otros muchos trastornos que inducen un cuadro clínico y anatomopatológico similar, puede ser difícil establecer con seguridad la relación causal entre el uso de un medicamento y la aparición subsiguiente de lesión hepática. Esta relación es más convincente en el caso de las hepatotoxinas directas, que con gran frecuencia originan una alteración hepática tras un período de latencia breve. En algunas ocasiones pueden reproducirse las reacciones idiosincrásicas administrando de nuevo el medicamento tras un período asintomático y comprobando la recurrencia de los síntomas y los signos, así como las alteraciones morfológicas y bioquímicas. Sin embargo, esta medida es éticamente inviable por las reacciones graves potenciales.

En términos generales, la hepatotoxicosis medicamentosa no es más frecuente en personas con hepatopatía crónica subyacente. Entre las excepciones notificadas están los casos de aspirina, metotrexato, isoniazida (sólo en algunos casos) y antirretrovíricos contra la infección por virus de la inmunodeficiencia humana.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Tratamiento

El tratamiento de las alteraciones hepáticas inducidas por agentes tóxicos y medicamentos es en gran medida de sostén, como en la hepatitis vírica aguda, salvo en la hepatotoxicosis por paracetamol (véase más adelante). A los pacientes con hepatitis fulminante por hepatotoxicosis asociada a fármacos, el trasplante de hígado puede salvarles la vida (cap. 291). Ante las primeras manifestaciones de una reacción adversa se debe interrumpir la administración del medicamento sospechoso. En el caso de los agentes tóxicos hepáticos directos, la afección hepática no debe hacer que se pase por alto la del riñón o la de otros órganos, que también puede poner en peligro la vida. Nunca se ha demostrado la eficacia de los glucocorticoides para combatir la hepatotoxicosis medicamentosa con signos alérgicos; de la silibinina en casos de intoxicación hepatotóxica por setas, y del ácido ursodesoxicólico para tratar la hepatotoxicosis por fármacos colestásicos, y por ello no se les recomienda.

En el cuadro 286-2 se enumeran varios tipos de productos químicos junto con ejemplos del tipo de lesión hepática que producen. Algunos medicamentos provocan lesiones hepáticas tanto agudas como crónicas. Así, oxifenisatina, metildopa e isoniazida se han relacionado con hepatitis crónica moderada o grave, y halotano y metotrexato se han visto implicados en casos de cirrosis. Tras el tratamiento con clorpromazina, metiltestosterona, tolbutamida y otros fármacos se ha descrito un síndrome similar a la cirrosis biliar primaria. Las alteraciones de la estructura hepática producidas por la vitamina A, la intoxicación por arsénico, la exposición industrial a cloruro de vinilo o la administración de dióxido de torio pueden causar hipertensión portal en ausencia de cirrosis. Estos tres últimos productos se han relacionado también con el angiosarcoma hepático. Los anticonceptivos orales se han visto implicados en la aparición de adenomas hepáticos y, en raras ocasiones, de carcinoma hepatocelular y obstrucción de las venas suprahepáticas (síndrome de Budd-Chiari). Se ha observado otra lesión infrecuente, la púrpura hepática (quistes de contenido hemático dentro del hígado), en algunos pacientes tratados con esteroides anabólicos. La existencia de estas alteraciones en el hígado amplía el espectro de las lesiones hepáticas inducidas por productos químicos y refuerza la necesidad de realizar una anamnesis exhaustiva de la toma de medicamentos en todos los pacientes con disfunción hepática.

Cuadro 286-2. Alteraciones principales en la morfología hepática producida por algunos fármacos y sustancias químicas de uso común[a]

Cambio morfológico principal	Clase de agente	Ejemplo
Colestasis	Esteroides anabólicos	Metiltestosterona
	Antiinflamatorios	Sulindac
	Antitiroideos	Metimazol
	Antibióticos	Estolato de eritromicina, nitrofurantoína, rifampicina, amoxicilina-ácido clavulánico, oxacilina
	Anticonceptivos orales	Noretinodrel con mestranol
	Hipoglucemiantes orales	Cloropropamida
	Tranquilizantes	Clorpromazina[b]
	Quimioterápicos	Esteroides anabólicos, busulfán, tamoxifén
	Inmunosupresores	Ciclosporina
	Anticonvulsivos	Carbamazepina
	Bloqueadores de canales de calcio	Nifedipina, verapamilo
Hígado graso	Antibiótico	Tetraciclina
	Anticonvulsivo	Valproato sódico
	Antiarrítmico	Amiodarona
	Antivíricos	Didesoxinucleósidos (como zidovudina); inhibidores de proteasa (como indinavir, ritonavir)
	Quimioterápicos	Asparaginasa, metotrexato
Hepatitis	Anestésicos	Halotano[c]
	Anticonvulsivos	Fenilhidantoína, carbamazepina
	Antihipertensivos	Metildopa,[c] captoprilo, enalaprilo
	Antibióticos	Isoniazida,[c] rifampicina, nitrofurantoína
	Diuréticos	Clorotiazida
	Laxantes	Oxifenisatina[c]
	Antidepresivos	Iproniazida, amitriptilina, imipramina, trazodona, venlafaxina

	Antiinflamatorios	Ibuprofén, indometacina, diclofenac, sulindac, bomfenac
	Antimicóticos	Ketoconazol, fluconazol, itraconazol
	Antivíricos	Zidovudina, didanosina, nevirapina
	Bloqueadores de canales de calcio	Nifedipina, verapamilo, diltiazem
	Inhibidor de colinesterasa	Tacrina
	Hipoglucemiante oral	Troglitazona
	Antiandrógenos	Flutamida
Combinación de hepatitis-colestasis	Inmunosupresores	Azatioprina
	Hipolipemiantes	Ácido nicotínico, lovastatina y otras estatinas
	Antibióticos	Amoxicilina-ácido clavulánico, trimetoprim-sulfametoxazol
	Antimicóticos	Terbinafina
Efectos tóxicos (necrosis)	Hidrocarburos	Tetracloruro de carbono
	Metales	Fósforo amarillo
	Setas	*Amanita phalloides*
	Analgésicos	Paracetamol
	Solventes	Dimetilformamida
Granulomas	Antiinflamatorios	Fenilbutazona
	Antibióticos	Sulfonamidas
	Inhibidores de oxidasa de xantina	Alopurinol
	Antiarrítmicos	Quinidina, diltiazem
	Anticonvulsivos	Carbamazepina

[a] Algunos agentes causan más de un tipo de lesión en el hígado y por ello aparecen en diversas categorías.

[b] Rara vez se vincula con una lesión biliar primaria similar a cirrosis.

[c] Vinculado ocasionalmente con hepatitis crónica o necrosis hepática en puentes o cirrosis.

A continuación se describen los tipos de reacciones adversas hepáticas causadas por algunos medicamentos prototípicos.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Hepatotoxicosis por paracetamol (agente tóxico directo)

El paracetamol ha provocado necrosis hepática centrolobulillar grave tras ser ingerido en grandes cantidades en intentos de suicidio o de manera accidental por niños. Una dosis única de 10 a 15 g, e incluso menor, llega a causar alteraciones clínicas por lesión hepática. Para que se produzca un trastorno letal y fulminante suele ser precisa la ingestión de 25 g o más, aunque no necesariamente. La concentración sanguínea de paracetamol está relacionada con la intensidad del daño hepático (una concentración superior a 300 μg/ml a las 4 h de la ingestión anuncia lesión grave, mientras que un valor por debajo de 150 μg/ml indica que la probabilidad de que se produzca lesión hepática es muy baja). En 4 a 12 h posingestión aparecen manifestaciones precoces consistentes en náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal y choque. Transcurridas 24 a 48 h, cuando estos síntomas iniciales están desapareciendo, se hace evidente el daño hepático. Las alteraciones más intensas y la insuficiencia hepática pueden no manifestarse sino hasta cuatro a seis días después de la ingestión, momento en el que no es raro que el valor de aminotransferasas se aproxime a 10 000 U. Pueden ocurrir insuficiencia renal y lesión miocárdica.

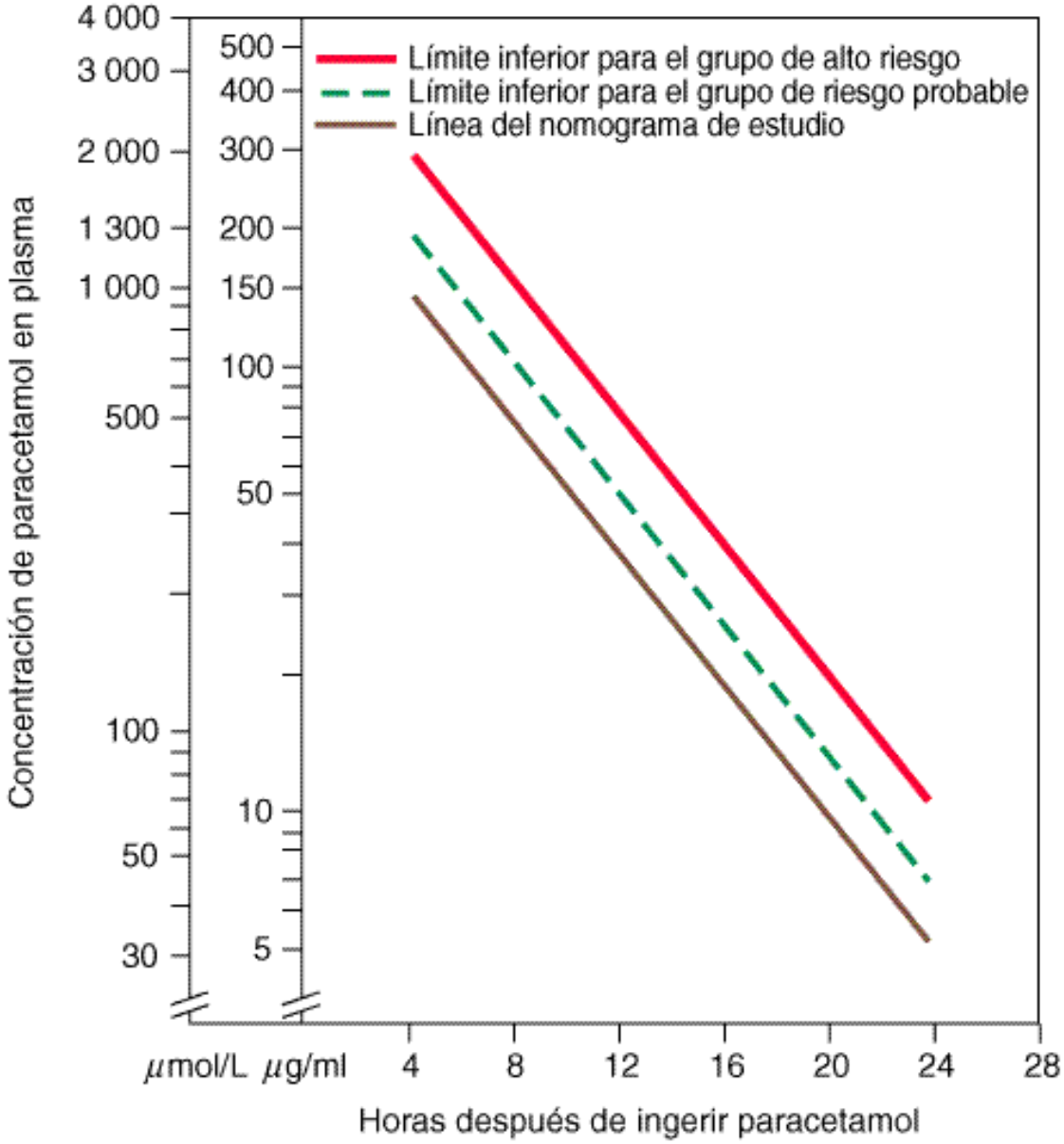
El paracetamol se metaboliza principalmente por una reacción de fase II a metabolitos sulfato y glucurónido innocuos; sin embargo, una pequeña proporción se metaboliza en una reacción de fase I a un metabolito hepatotóxico formado a partir del compuesto inicial por 2E1 del citocromo P450. Este metabolito, la *N*-acetil-benzoquinona-imida (NAPQI), se neutraliza cuando se une al glutatión "hepatoprotector" para convertirse en el innocuo e hidrosoluble ácido mercaptopúrico, que se elimina por la orina. Cuando se forman cantidades excesivas de NAPQI, o los valores de glutatión son bajos, éste se reduce y es superado, permitiendo la unión covalente del compuesto tóxico a macromoléculas nucleófilas de los hepatocitos. Se considera que este proceso conduce a la necrosis del hepatocito; no se conoce la secuencia exacta de los acontecimientos ni su mecanismo. La lesión hepática puede verse potenciada por la administración previa de alcohol o de otros medicamentos, por circunstancias que estimulen el sistema de oxidasas de función mixta o por trastornos que, como la desnutrición, reducen el contenido hepático de glutatión. Se ha demostrado en el modelo murino de hepatotoxicidad del paracetamol que CAR, receptor xenobiótico (del entorno o como sustancia exógena) induce las enzimas metabolizadoras de dicho fármaco y con ello regula e intensifica la toxicidad mencionada. La cimetidina, que inhibe las enzimas de P450, posee la capacidad de reducir la generación del metabolito tóxico. El alcohol induce 2E1 de P450; en consecuencia, en los alcohólicos crónicos se producen valores más altos del metabolito tóxico

NAPQI después de la ingestión de paracetamol. Además, el alcohol suprime la producción hepática de glutatión. Por tanto, en los alcohólicos crónicos la dosis tóxica de paracetamol puede ser de apenas 2 g, y estos pacientes deben ser especialmente informados sobre los peligros que corren con la ingestión incluso de dosis habituales de este fármaco tan común. Estas "desgracias terapéuticas" también se dan a veces en los pacientes con síndromes febriles o dolorosos graves; en este contexto, varios días de anorexia y ayuno casi completo, junto con la administración regular de preparados con paracetamol para tratar los síntomas, hacen que se produzca una reducción del glutatión, y que existan niveles relativamente altos de NAPQI en ausencia de antecedente de ingestión de una sobredosis de paracetamol.

Tratamiento

El tratamiento de la sobredosis de paracetamol consiste en lavado gástrico, medidas de sostén y administración oral de carbón activado o de colestiramina para impedir la absorción del medicamento residual. Ninguna de estas medidas parece eficaz si se emprenden más de 30 min después de la ingestión del paracetamol; si se aplican, el lavado gástrico debe realizarse antes de la administración oral de los productos citados. A partir de un nomograma (factible en todo servicio de urgencias) (fig. 286-1) de los valores de paracetamol en plasma, en función de las horas transcurridas desde la ingestión es posible deducir si la hepatotoxicidad es posible, probable o de alto riesgo. En los pacientes con concentraciones sanguíneas elevadas de paracetamol (>200 μg/ml a las 4 h o >100 μg/ml a las 8 h después de la ingestión), la administración de compuestos con grupos sulfhidrilo (p. ej., cisteamina, cisteína o *N*-acetilcisteína) parece reducir la intensidad de la necrosis hepática. Estos productos proporcionan una reserva de grupos sulfhidrilo que se unen a los metabolitos tóxicos o estimulan la síntesis y la recuperación del glutatión hepático. El tratamiento debe iniciarse antes de transcurridas 8 h desde la ingestión, pero puede ser eficaz incluso si se administra al cabo de 24 o 36 h de la sobredosis. La administración más tardía de compuestos sulfhidrílicos es de dudosa eficacia. El empleo sistemático de *N*-acetilcisteína ha reducido en grado sustancial la frecuencia de la hepatotoxicidad letal por paracetamol. Si se administra por vía oral, la *N*-acetilcisteína se diluye como solución al 5%. Se debe dar una dosis inicial de 140 mg/kg, seguida de otra de 70 mg/kg cada 4 h hasta un total de 15 a 20 dosis. Siempre que se sospeche que un paciente puede tener hepatotoxicosis por paracetamol, se debe buscar ayuda en el centro de toxicología local. El tratamiento debe interrumpirse cuando la concentración plasmática de paracetamol indica que el peligro de lesión hepática es bajo. Si surgen signos de insuficiencia hepática (como ictericia progresiva, coagulopatía o confusión) a pesar de administrar *N*-acetilcisteína contra los efectos tóxicos del paracetamol en hígado, quizá la única opción será el trasplante de dicha glándula. Datos preliminares sugieren que los valores tempranos de lactato en sangre arterial en los pacientes de insuficiencia hepática aguda permitirán diferenciar a quienes tienen mayor probabilidad de necesitar trasplante de hígado (valores de lactato >3.5 mmol/L) de aquéllos que es probable que sobrevivan sin necesitar el injerto.

FIGURA 286-1.



Nomograma para definir el riesgo de toxicidad del paracetamol en hígado, según la concentración inicial plasmática de dicho fármaco. (Con permiso de *BH Rumack, H Matthew, Pediatrics 55:871, 1975.*)

Los que sobreviven a una sobredosis aguda de paracetamol no suelen mostrar indicios de secuelas hepáticas. En un pequeño número de pacientes, la administración prolongada o repetida de paracetamol en dosis terapéuticas causa hepatitis crónica y cirrosis.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Efectos tóxicos del halotano en hígado (reacción idiosincrásica)

Los efectos tóxicos de dicho anestésico en hígado, aunque ahora son muy raros, constituyeron uno de los ejemplos mejor estudiados y prototípicos de las reacciones tóxicas idiosincrásicas a medicamentos. La administración de halotano, un hidrocarburo anestésico fluorado no explosivo de estructura similar al cloroformo, puede originar necrosis hepática grave en una pequeña proporción de sujetos, muchos de los cuales ya habían estado expuestos a este producto. La imposibilidad de inducir lesiones hepáticas similares en animales, la rareza de la afección hepática en los seres humanos y la aparición tardía de la lesión hepática sugieren que el halotano no es un agente tóxico hepático directo, sino un producto sensibilizante. Sin embargo, las manifestaciones de hipersensibilidad sólo se dan en menos de 25% de los casos. Se ha sugerido la existencia de una predisposición genética que origina reactividad metabólica idiosincrásica, y éste parece el mecanismo más verosímil de la hepatotoxicosis por halotano. Los adultos (más que los niños), las personas obesas y las mujeres parecen estar particularmente predispuestos. Durante la semana que sigue a la administración de halotano pueden aparecer fiebre, leucocitosis moderada y eosinofilia. La ictericia suele detectarse al cabo de siete a 10 días tras la exposición, pero puede aparecer más precozmente en pacientes ya expuestos con anterioridad. La aparición de la ictericia va precedida de náuseas y vómitos. La hepatomegalia suele ser ligera, pero es frecuente que el hígado sea doloroso con la palpación. Las concentraciones de las aminotransferasas séricas están elevadas. Las alteraciones anatomopatológicas detectadas en la necropsia no difieren de la necrosis masiva del hígado secundaria a hepatitis vírica. La tasa de mortalidad de la hepatitis por halotano se desconoce, pero en los casos con afección grave del hígado oscila entre 20 y 40%. Los pacientes que presentan fiebre elevada de origen no identificado, especialmente si es de aparición tardía, o ictericia después de ser anestesiados con halotano, no deben volver a recibir este producto. Dado que se han comunicado reacciones cruzadas entre el halotano y el metoxifluorano, este último tampoco debe utilizarse después de las reacciones por halotano. Los hidrocarburos anestésicos halogenados de última generación, que han sustituido al halotano, salvo en contadas excepciones (p. ej., ciertos tipos de cirugía torácica) se asocian con un riesgo menor de hepatotoxicidad.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Hepatotoxicosis por metildopa (reacción tóxica e idiosincrásica)

Alrededor de 5% de los pacientes tratados con este medicamento antihipertensivo presentan alteraciones hepáticas leves. Es habitual que estas alteraciones triviales desaparezcan a pesar de seguir administrando el fármaco. En menos de 1% de los pacientes se observa una forma aguda de alteración hepática, que se parece a una hepatitis vírica crónica o, en raras ocasiones, a una reacción colestásica, una a 20 semanas después de iniciado el tratamiento; en la mitad de los casos, el intervalo es de menos de cuatro semanas. En los días que preceden al comienzo de la ictericia puede haber pródromos de fiebre, anorexia y malestar general. Es raro que haya erupción cutánea, linfadenopatías, artralgias y eosinofilia. Pocas veces se detectan marcadores serológicos de autoinmunidad, y menos de 5% de los pacientes presentan anemia hemolítica con prueba de Coombs positiva. Alrededor de 15% de los enfermos con hepatotoxicosis por metildopa presentan rasgos clínicos, bioquímicos e histológicos propios de una hepatitis crónica moderada o grave, con o sin necrosis en puentes y cirrosis macronodular. Al suspender el medicamento, el trastorno suele resolverse. En la actualidad se usa poco la metildopa, pero se han definido con toda exactitud sus efectos tóxicos en el hígado. Entre los antihipertensivos de uso más difundido, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (*angiotensin-converting enzyme*, ACE) como el captoprilo y el enalaprilo se han considerado la causa de efectos tóxicos en el hígado (predominantemente colestasis y hepatitis colestásica, pero también lesión hepatocelular). Los antagonistas de los receptores de angiotensina II, como el losartán, probablemente no tengan efectos tóxicos en el hígado, aunque existen informes de que podrían tenerlos.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Hepatotoxicosis por isoniazida (reacción tóxica e idiosincrásica)

En aproximadamente 10% de los adultos que reciben el fármaco antituberculoso isoniazida, durante las primeras semanas del tratamiento se producen elevaciones de las aminotransferasas séricas; este fenómeno parece representar una respuesta de adaptación a un metabolito tóxico del medicamento. Ya sea que se mantenga o se interrumpa la administración de isoniazida, estas cifras (casi siempre por debajo de 200 U) se normalizan en pocas semanas. En alrededor de 1% de los pacientes tratados se produce una enfermedad indistinguible de una hepatitis vírica; más o menos la mitad de estos episodios aparecen durante los dos primeros meses de tratamiento, mientras que en los demás la enfermedad clínicamente manifiesta puede demorarse muchos meses. La biopsia hepática pone de manifiesto alteraciones morfológicas similares a las de la hepatitis vírica o a las de la necrosis hepática. La enfermedad puede ser grave, con una tasa de mortalidad de 10%. La gravedad de la lesión hepática parece relacionarse con la edad y aumenta en grado notable a partir de los 35 años; la mayor frecuencia se da en quienes rebasan los 50 años, y la más baja, en los menores de 20. Incluso entre los pacientes mayores de 50 años vigilados cuidadosamente durante el tratamiento, sólo en 2% de los casos se produce hepatotoxicidad, muy por debajo del riesgo estimado en las primeras experiencias. La hepatotoxicidad por isoniazida se ve potenciada por alcohol, rifampicina y pirazinamida. Son notoriamente raras las manifestaciones de alergia a fármacos, como fiebre, erupción cutánea, eosinofilia u otras. La lesión hepática puede ser producida por un metabolito reactivo de la acetilhidrazina, que a su vez es un metabolito de la isoniazida. Los pacientes acetiladores rápidos serían más propensos a esta alteración. Contra lo que podría intuirse, en algunos informes se menciona que ocurre lo opuesto; hay mayor probabilidad de que los acetiladores lentos presenten efectos tóxicos en hígado y que éstos sean mucho más graves que los observados en los acetiladores rápidos. A diferencia de lo señalado en notificaciones anteriores, algunas investigaciones recientes sugieren que los efectos tóxicos en hígado de la isoniazida, así como de las combinaciones de antituberculosos que incluyan a dicho fármaco, surgen con mayor frecuencia en individuos con hepatitis B crónica subyacente. En unos cuantos pacientes se ha observado un cuadro que se asemeja a la hepatitis crónica. En individuos que reciben isoniazida es conveniente la vigilancia cuidadosa mediante estudios de función hepática.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.



McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Hepatotoxicosis por valproato sódico (reacción tóxica e idiosincrásica)

El valproato sódico, un anticonvulsivo útil en el tratamiento del *petit mal* y de otros trastornos convulsivos, se ha relacionado con la aparición de toxicidad hepática grave y, en raras ocasiones, con muertes, principalmente en niños pero también en adultos. Hasta en 45% de la población de pacientes tratados se han observado elevaciones asintomáticas de las aminotransferasas séricas. Sin embargo, estos cambios "adaptativos" parecen no tener importancia clínica, puesto que en la mayoría de los pacientes no se produce hepatotoxicidad grave aunque se continúe el tratamiento. En los pocos pacientes que manifiestan ictericia, encefalopatía y signos de insuficiencia hepática, el estudio del tejido hepático muestra depósito microvesicular de grasa y necrosis hepática en puentes, más marcados en la zona centrolobulillar. También puede observarse lesión de los conductos biliares. Parece probable que el valproato sódico no resulte directamente hepatotóxico, sino que el causante de la lesión hepática sea un metabolito suyo, el ácido 4-pentenoico. Los efectos tóxicos del valproato en el hígado son más comunes en personas con deficiencias de enzimas mitocondriales, y pueden mejorar si se administra carnitina, aminoácido que se agota con la administración de valproato.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Hepatotoxicosis por fenitoína (reacción idiosincrásica)

La fenitoína (antes difenilhidantoína) es fundamental en el tratamiento de los trastornos convulsivos y en raras ocasiones se ha relacionado con una lesión hepática similar a la hepatitis grave que causa insuficiencia hepática fulminante. En muchos pacientes la hepatitis se acompaña de fiebre elevada, linfadenopatía, erupción cutánea (síndrome de Stevens-Johnson o dermatitis exfoliativa), leucocitosis y eosinofilia, lo que sugiere un mecanismo de hipersensibilidad mediado inmunitariamente. A pesar de estas observaciones, hay también datos que apuntan a que la idiosincrasia metabólica puede ser la causa de la lesión hepática. En el hígado, la fenitoína es transformada por el sistema del citocromo P450 en metabolitos, entre los que figuran óxidos de hidrocarburos aromáticos, electrófilos y muy reactivos. Estos metabolitos son normalmente procesados a su vez por las hidrolasas de epóxido. Una deficiencia (genética o adquirida) de la actividad de tales enzimas permitiría la formación de enlaces covalentes entre óxidos de areno y macromoléculas hepáticas, lo que provocaría la lesión hepática. Independientemente del mecanismo, la alteración hepática suele presentarse antes de dos meses desde el comienzo del tratamiento con fenitoína. Con excepción de la abundancia de eosinófilos en el hígado, el cuadro clínico, bioquímico e histológico se parece al de la hepatitis vírica. En raras ocasiones, el aspecto más destacado de la hepatotoxicosis por fenitoína es la lesión de los conductos biliares, con rasgos llamativos de colestasis intrahepática. En una proporción significativa de pacientes que reciben tratamiento prolongado con fenitoína se han observado elevaciones asintomáticas de aminotransferasas y de fosfatasa alcalina. Algunos consideran que estas alteraciones hepáticas reflejan la gran capacidad que tiene la fenitoína de inducir las enzimas hepáticas, y se acompañan histológicamente de tumefacción de los hepatocitos en ausencia de actividad necroinflamatoria o de signos de alteración hepática crónica.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Hepatotoxicosis por amiodarona (reacción tóxica e idiosincrásica)

De 15 a 50% de los pacientes tratados con este potente antiarrítmico presentan ligeras elevaciones de las aminotransferasas séricas, que permanecen estables o disminuyen aunque se mantenga el tratamiento. Estas alteraciones pueden presentarse al cabo de unos días de iniciado el tratamiento o muchos meses más tarde. Parte de los pacientes con elevación de aminotransferasas sufren hepatomegalia, y en menos de 5% ocurre una hepatopatía clínica. Los rasgos indicativos de un efecto directo del medicamento sobre el hígado, frecuentes en la mayoría de los sujetos tratados durante períodos prolongados, son fosfolipidosis ultraestructural, que no se acompaña de hepatopatía clínica, e interferencia en el metabolismo hepático de otros medicamentos, cuando es catalizado por el sistema de oxidasas de función mixta. El fármaco anfifílico catiónico y su principal metabolito, la desetilamiodarona, se acumulan en los lisosomas y las mitocondrias de los hepatocitos y en el epitelio de los conductos biliares. La elevación relativamente frecuente de la concentración de aminotransferasas séricas se considera también un efecto hepatotóxico directo, predecible y dependiente de la dosis. Por otra parte, en los raros casos en que ocurre una enfermedad hepática clínicamente evidente y sintomática, se observa una lesión hepática similar a la de la hepatopatía alcohólica. La también llamada lesión hepática seudoalcohólica puede oscilar de la esteatosis a la cirrosis, pasando por una infiltración por neutrófilos con presencia hialina de Mallory, parecida a la hepatitis alcohólica. La identificación mediante microscopia electrónica de cuerpos laminares lisosómicos cargados de fosfolípidos puede ayudar a distinguir la hepatotoxicidad por amiodarona de la hepatitis alcohólica típica. Este tipo de lesión hepática parece deberse a una idiosincrasia metabólica que motiva la generación de metabolitos hepatotóxicos. Es infrecuente que sobrevenga un cuadro de lesión hepatocelular aguda de tipo idiosincrásico parecido a hepatitis vírica o colestásica. A veces se han observado granulomas hepáticos. Dado que la amiodarona tiene vida media muy prolongada, la lesión hepática puede persistir durante meses una vez suspendido el medicamento.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical | Mc Graw Hill Interamericana | a silverchair information system | The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Hepatotoxicosis por eritromicina (reacción idiosincrásica colestásica)

El efecto adverso más importante relacionado con la eritromicina, más frecuente en los niños que en los adultos, es una rara reacción colestásica. Aunque la mayor parte de estas reacciones se han asociado con el estolato de eritromicina, existen otros compuestos de eritromicina que también pueden ser la causa. La reacción suele comenzar la segunda o tercera semana del tratamiento y consiste en náuseas, vómitos, fiebre, dolor en hipocondrio derecho, ictericia, leucocitosis y elevación moderada de las concentraciones de aminotransferasas. El cuadro clínico recuerda una colecistitis aguda o a una colangitis bacteriana. La biopsia hepática pone de manifiesto un grado variable de colestasis, inflamación portal con linfocitos, leucocitos polimorfonucleares y eosinófilos, así como focos dispersos de necrosis de hepatocitos. Los síntomas y las alteraciones de laboratorio suelen ceder al cabo de pocos días de suspendido el tratamiento, y durante el seguimiento posterior no se ha apreciado evolución hacia una hepatopatía crónica. El mecanismo exacto de esta reacción no se conoce bien.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Hepatotoxicosis por anticonceptivos orales (reacción colestásica)

La administración de anticonceptivos orales basados en combinaciones de esteroides estrogénicos y progestágenos en una pequeña proporción de pacientes origina colestasis intrahepática con prurito e ictericia al cabo de semanas o meses de uso. La predisposición aumenta en las pacientes con ictericia recurrente idiopática del embarazo y prurito intenso del embarazo, o con antecedentes familiares de estos trastornos. Los análisis de laboratorio son normales, salvo la bioquímica hepática, y no hay manifestaciones extrahepáticas de hipersensibilidad. La biopsia hepática revela colestasis con trombos biliares dentro de los canalículos dilatados y una llamativa coloración bilirrubínica de las células hepáticas. Al contrario de lo que sucede en la colestasis inducida por clorpromazina, no hay inflamación portal. La lesión revierte al suspender el medicamento. Los dos componentes esteroideos parecen actuar de manera sinérgica sobre la función hepática, aunque el agente responsable principal parece ser el estrógeno. Los anticonceptivos orales están contraindicados en las pacientes con antecedentes de ictericia recurrente del embarazo. Otros procesos relacionados con el tratamiento con anticonceptivos orales son las neoplasias primitivas del hígado, casi siempre benignas pero en algunas ocasiones malignas, así como la obstrucción de las venas suprahepáticas y la dilatación periférica de los sinusoides. La hiperplasia nodular focal del hígado no es más frecuente entre mujeres que consumen anticonceptivos.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical | Mc Graw Hill Interamericana | a silverchair information system | The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISONONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Esteroides anabólicos 17,-alquil-sustituidos (reacción colestásica)

En la mayoría de los pacientes que utilizan estos fármacos (cuya principal indicación terapéutica es la insuficiencia de la médula ósea, pero que son usados subrepticiamente y sin prescripción médica por deportistas con el fin de mejorar su rendimiento) aparecen alteraciones hepáticas leves. El trastorno predominante afecta la función excretoria, pero su mecanismo exacto se desconoce. La ictericia, que parece estar relacionada con la dosis, sólo ocurre en una pequeña proporción de pacientes y puede ser la única manifestación clínica de hepatotoxicosis, aunque pueden observarse también anorexia, náuseas y malestar general. El prurito no constituye un síntoma destacado. Las aminotransferasas séricas suelen estar por debajo de 100 U y la concentración de fosfatasa alcalina puede ser normal, estar ligeramente elevada o, en menos de 5% de los casos, ser del triple o más del límite máximo de la normalidad. La histología hepática revela colestasis sin inflamación ni necrosis. En algunos pacientes se ha observado dilatación de los sinusoides hepáticos y púrpura hepática. El trastorno colestásico suele corregirse al suspender el tratamiento, aunque se han producido muertes secundarias a la peliosis. Se ha señalado la asociación con adenomas hepáticos y carcinomas hepatocelulares.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Hepatotoxicosis por trimetoprim-sulfametoxazol (reacción idiosincrásica)

Esta combinación antibiótica es de uso común en las infecciones del aparato urinario en personas inmunocompetentes, y en la profilaxis y el tratamiento de la neumonía por *Pneumocystis carinii* en personas inmunodeprimidas (receptores de trasplantes, enfermos de SIDA). Conforme se ha incrementado su empleo, ha aumentado también la frecuencia con que se detecta su hepatotoxicidad ocasional. El riesgo es impredecible, pero cuando aparece hepatotoxicidad por trimetoprim-sulfametoxazol, se observa un período de latencia relativamente constante de varias semanas y, más tarde, eosinofilia, erupción cutánea y otras características de una reacción de hipersensibilidad. Predomina la necrosis aguda hepatocelular, tanto bioquímica como histológicamente, pero los rasgos de colestasis son bastante frecuentes. A veces se detecta colestasis sin necrosis y, muy rara vez, un espectro lesional hepático de colangiolitis intensa. En la mayor parte de los casos la lesión hepática cura de manera espontánea, pero se han comunicado algunas defunciones. Esta hepatotoxicosis es atribuible al sulfametoxazol incluido en el medicamento, y es de características similares a la que se observa con otras sulfamidas; pueden apreciarse eosinofilia hística y granulomas. El peligro de efectos tóxicos de trimetoprim-sulfametoxazol en hígado aumenta en sujetos con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Inhibidores de la reductasa de hidroximetilglutaril-coenzima (HMG-CoA) (estatinas) (reacción idiosincrásica mixta hepatocelular y colestásica)

Entre 1 y 2% de los pacientes que toman lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina o alguna de las estatinas más modernas para el tratamiento de la hipercolesterolemia experimentan elevaciones (por encima del umbral) asintomáticas y reversibles de la actividad de la aminotransferasa. En varios casos se han descrito alteraciones histológicas del tipo de la hepatitis aguda, la necrosis centrolobulillar y la colestasis centrolobulillar. En una proporción mayor de pacientes, durante las primeras semanas de tratamiento aparecen elevaciones menores de la aminotransferasa. La vigilancia cuidadosa mediante pruebas de laboratorio permite distinguir a los pacientes con cambios transitorios menores, que pueden continuar el tratamiento, de los que presentan alteraciones más profundas y mantenidas, que deben suspenderlo.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Nutrición parenteral total (esteatosis, colestasis)

Con frecuencia la nutrición parenteral total (*total parenteral nutrition*, TPN) se complica con hepatitis colestásica atribuible a esteatosis, colestasis o colelitiasis (o barro biliar). La esteatosis o la esteatohepatitis pueden deberse a un exceso de calorías procedentes de los hidratos de carbono en estos preparados nutricionales, y es la forma predominante de hepatopatía asociada a la TPN en los adultos. La frecuencia de esta complicación se ha reducido sustancialmente con la introducción de fórmulas de TPN más equilibradas, que como fuente alternativa de calorías contienen lípidos. La colestasis y la colelitiasis, producidas por la falta de estímulo de la secreción y el flujo biliar que produce la alimentación oral, es la forma predominante de hepatopatía asociada a TPN en los niños, en especial los neonatos prematuros. Con frecuencia, la colelitiasis en estos neonatos es multifactorial, y contribuyen a ella otros factores como sepsis, hipoxemia e hipotensión; ocasionalmente, la colestasis inducida por la TPN en neonatos culmina en hepatopatía crónica e insuficiencia hepática. Cuando se producen alteraciones en las pruebas de función hepática asociadas a la TPN en los adultos, la primera intervención debe ser corregir la fórmula de la TPN para aumentar la proporción de lípidos. En los lactantes con colestasis asociada a TPN la adición de alimentación oral puede aliviar el problema. Otras intervenciones terapéuticas sugeridas, pero de eficacia no comprobada, son la administración de colecistocinina, ácido ursodesoxicólico, *S*-adenosilmetionina y taurina.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

"Medicina alternativa" (hepatitis idiosincrásica, esteatosis)

La popularidad equívoca de productos fitoterápicos cuya eficacia no ha sido probada científicamente, y la falta de supervisión prospectiva y segura por organismos normativos han dado como resultado casos ocasionales de efectos tóxicos en el hígado; entre los remedios herbales que pueden ocasionar hepatitis tóxica están Jin Bu Huan (cap. 10), xiao-chai-hu-tang, camedrio, caminera, sen, muérdago, escutelaria, genciana, consuelda (que contiene alcaloides pirrolizidínicos), Ma huang, polen de abeja, raíz de valeriana, aceite de poleo, kawa, celidonia, Impila (*Callilepsis laureaola*), Lipokinetix e infusiones herbales. En fecha reciente se han definido las lesiones histológicas agudas similares a las de la hepatitis después del consumo de Jin Bu Huan: necrosis hepatocelular focal, infiltración mixta de la tríada porta por mononucleares, necrosis coagulativa, degeneración apoptósica de hepatocitos, eosinofilia hística y esteatosis microvesicular. Las megadosis de vitamina A lesionan el hígado, y también lo hacen los alcaloides pirrolizidínicos que suelen contaminar los preparados chinos fitoterápicos y que pueden originar una lesión venoocluyente que culmina en obstrucción de los sinusoides de la vena hepática. Algunos medicamentos alternativos inducen efectos tóxicos por medio de sus metabolitos activos, razón por la cual el alcohol y los fármacos que estimulan las enzimas del citocromo P450 pueden intensificar la toxicidad de algunos de dichos productos. Por el contrario, algunos medicamentos alternativos también estimulan la acción del citocromo P450 y como consecuencia pueden causar o intensificar los efectos tóxicos de hepatotoxinas medicamentosas reconocidas. Dado el uso generalizado de preparados fitoterápicos de los que no se tienen especificaciones precisas, es posible que ocurra hepatotoxicosis con frecuencia cada vez mayor; por tal razón, el interrogatorio en busca de los antecedentes medicamentosos en individuos con hepatopatía aguda o crónica debe incluir el uso de tales "productos alternativos" y otros preparados que se adquieren sin receta en las llamadas tiendas naturistas.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Tratamiento con antirretrovirales muy activos contra la infección por VIH (efectos tóxicos mitocondriales, idiosincrásicos y esteatosis; hepatocelulares, colestásicos y mixtos)

La identificación de los efectos tóxicos en el hígado de personas con infección por VIH es complicada, por las muchas otras causas de daño de dicha glándula (hepatitis vírica crónica, infiltración grasa, trastornos infiltrativos, infección por micobacterias, etc.), pero la hepatotoxicosis por fármacos que se usan en el tratamiento con antirretrovíricos muy activos (*highly active antiretroviral therapy*, HAART) es un tipo cada vez más frecuente de daño de la glándula en personas afectadas por VIH (cap. 173). No se ha identificado algún antivírico individual como hepatotoxina potente, pero los regímenes combinados, que incluyen inhibidores de la transcriptasa inversa y de la proteasa, ocasionan hepatotoxicidad en alrededor de 10% de los pacientes tratados. Entre las combinaciones a las que se atribuyen más a menudo tales complicaciones están los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósido como zidovudina, didanosina y, en menor medida, estavudina; los inhibidores de proteasa ritonavir e indinavir; los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa, como la nevirapina, y en menor magnitud el efavirenz. Los fármacos originan predominantemente daño hepatocelular, pero también lesión colestásica, y el consumo prolongado (más de seis meses) de inhibidores de la transcriptasa inversa se ha vinculado con daño en mitocondrias, esteatosis y acidosis láctica. Diferenciar la trascendencia de la hepatotoxicosis del esquema HAART en individuos con VIH y una infección coexistente por virus de hepatitis es una tarea que es dificultada por los elementos siguientes: 1) las hepatitis B y C crónicas pueden alterar la evolución natural de la infección por VIH y la reacción a HAART, y 2) el HAART puede influir en la hepatitis vírica crónica. Por ejemplo, la reconstitución inmunológica con HAART puede originar una lesión de hepatocitos por mecanismos inmunitarios en individuos con infección concomitante, por ejemplo hepatitis B crónica, si se deja de usar lamivudina o si surge resistencia a este fármaco. Se ha informadoo que la infección por VIH, y en particular cuando el número de linfocitos T CD4+ es pequeño, aumenta el índice de fibrosis hepática que acompaña a la hepatitis C crónica, y el esquema HAART incrementa los valores de aminotransferasas séricas y de RNA del virus de la hepatitis C en individuos que también tienen esta última enfermedad como entidad coexistente.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Berson A et al: Steatohepatitis-inducing drugs cause mitochondrial dysfunction and lipid peroxidation in rat hepatocytes. Gastroenterology 114:764, 1998 [PMID: 9516397]

Bissell DM et al: Drug-induced liver injury: Mechanisms and test systems. Hepatology 33:1009, 2001 [PMID: 11283870]

Chariot P et al: Zidovudine-induced mitochondrial disorder with massive liver steatosis, myopathy, lactic acidosis, and mitochondrial DNA depletion. J Hepatol 30:156, 1999 [PMID: 9927163]

Farrell GC: Drug-induced hepatic injury. J Gastroenterol Hepatol 12(Suppl):S242, 1997

Farrell GC, Liddle C (guest eds.): Drugs and the liver updated, 2002. Semin Liver Dis 22:109, 2002 [PMID: 12064318]

Huang Y-S et al: Polymorphism of the *N*-acetyltransferase 2 gene as a susceptibility risk factor for antituberculous drug-induced hepatitis. Hepatology 35:883, 2002 [PMID: 11915035]

Kaplowitz N, DeLeve LD (eds): *Drug-Induced Liver Disease*. New York, Marcel Dekker, 2002

Morgan DJ, SmallwoodRA: Drug-induced liver disease. Curr Opin Gastroenterol 12:246, 1996

Nolan CM et al: Hepatotoxicity associated with isoniazid preventive therapy: a 7-year survey from a public health tuberculosis clinic. JAMA 281:1014, 1999 [PMID: 10086436]

Salpeter SR et al: Monitored isoniazid prophylaxis for low-risk tuberculin reactors older than 35 years of age: a risk-benefit and cost-effectiveness analysis. Ann Intern Med 127:1051, 1997 [PMID: 9412307]

Schenker S et al: Antecedent liver disease and drug toxicity. J Hepatol 31:1098, 1999 [PMID: 10604586]

Schiodt FV et al: Acetaminophen toxicity in an urban county hospital. N Engl J Med 337:1112, 1997 [PMID: 9329933]

Schmidt LE et al: Acute versus chronic alcohol consumption in acetaminophen-induced hepatotoxicity. Hepatology 35:876, 2002 [PMID: 11915034]

Seeff LB et al: Complementary and alternative medicine in chronic liver disease. Hepatology 34:595, 2001 [PMID: 11526548]

Sulkowski MS et al: Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in adults infected with human immunodeficiency virus and the role of hepatitis C or B virus infection. JAMA 283:74, 2000 [PMID: 10632283]

Zhang J et al: Modulation of acetaminophen-induced hepatotoxicity by the xenobiotic receptor CAR. Science 298:422, 2002 [PMID: 12376703]

Zimmerman HJ et al: Drug-induced liver disease, in *Schiff's Diseases of the Liver*, 8th ed. E Schiff et al (eds). Philadelphia, Lippincott-Raven, 1999, p 973

Zimmerman HJ: *Hepatotoxicity: The Adverse Effects of Drugs and Other Chemicals on the Liver*, 2d ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 1999

Zimmerman HJ: Acetaminophen (paracetamol) hepatotoxicity with regular intake of alcohol: Analysis of instances of therapeutic misadventure. Hepatology 22:767, 1995 [PMID: 7657281]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Hepatitis crónica: introducción

Dentro del concepto de hepatitis crónica se incluyen diversas alteraciones hepáticas de etiología y gravedad variables, caracterizadas por inflamación y necrosis hepática que persisten durante más de seis meses. Las formas leves no experimentan progresión o lo hacen lentamente, en tanto que las más graves se acompañan de cicatrización y organización estructural que, en fases avanzadas, culminan en cirrosis. Se han identificado varios tipos de hepatitis crónicas: víricas (cap. 285), inducidas por fármacos (cap. 286) y autoinmunitarias. En muchos casos, los datos clínicos y de laboratorio son insuficientes para clasificar un caso dentro de una de estas tres categorías; estos casos "idiopáticos" se asignan también al grupo de hepatitis crónica autoinmunitaria. Por último, ocasionalmente se observan rasgos clínicos y de laboratorio propios de una hepatitis crónica en los pacientes con trastornos hereditarios o metabólicos como la enfermedad de Wilson (sobrecarga de cobre), e incluso en los pacientes con lesión hepática alcohólica (cap. 288). Aunque todos los tipos de hepatitis crónica comparten algunas características clínicas, bioquímicas e histopatológicas, las hepatitis crónicas víricas y autoinmunitarias difieren entre sí lo suficiente para ser analizadas por separado.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Clasificación de las hepatitis crónicas

Son comunes a todas las formas de hepatitis crónicas distinciones histopatológicas acordes al sitio y la extensión del daño. La lesión varía desde las formas más leves, previamente denominadas hepatitis crónica persistente y hepatitis crónica lobulillar, hasta la forma más grave, antes conocida como hepatitis crónica activa. Cuando se propusieron estas denominaciones, se consideró que conllevaban implicaciones pronósticas, algo que ha sido puesto en entredicho por observaciones más recientes. En comparación con la época en que se establecieron las categorías histológicas de hepatitis crónica persistente, lobulillar y activa, hace ya más de dos decenios, se dispone ahora de información mucho más amplia acerca de las causas, la evolución, la patogenia, las características serológicas y el tratamiento de las hepatitis crónicas. Por tanto, la clasificación de las hepatitis crónicas basada fundamentalmente en los rasgos histopatológicos ha sido sustituida por una clasificación más informativa, apoyada en una combinación de variables clínicas, serológicas e histológicas. Esta clasificación de las hepatitis crónicas se basa en: 1) su *causa*, 2) su actividad histológica o *grado*, y 3) su grado de progresión o *estadio.* Por tanto, ni las características clínicas ni los rasgos histológicos (que requieren biopsia hepática) considerados por separado bastan para definir y diferenciar las distintas categorías de hepatitis crónicas.

Clasificación etiológica

Los datos clínicos y serológicos permiten establecer el diagnóstico de *hepatitis crónica vírica*, causada por el virus de la hepatitis B solo o asociado al virus D, el virus de la hepatitis C u otros virus desconocidos; de *hepatitis autoinmunitaria*, que incluye varias subcategorías, los tipos 1, 2 y 3, en función de las diferencias serológicas; de *hepatitis crónica inducida por medicamentos*, y de *hepatitis crónica criptógena*, de causa desconocida (cuadro 287-1). Más adelante se analizará con mayor detalle esta clasificación.

Cuadro 287-1. Características clínicas y de laboratorio de las hepatitis crónicas

Tipo de hepatitis	Pruebas diagnósticas	Autoanticuerpos	Tratamiento
Hepatitis B crónica	HBsAg, IgG, antiHBc, HBeAg, DNA del HBV	Infrecuentes	IFN-α, lamivudina
Hepatitis C crónica	AntiHCV, RNA del HCV	AntiLKM1[a]	PEG-IFN-α más ribavirina
Hepatitis D crónica	AntiHDV, RNA del HDV, HBsAg, IgG antiHBc	AntiLKM3	Interferón alfa (?)
Hepatitis autoinmunitaria	ANA[b] (homogéneo), anti-LKM1 (±), hiperglobulinemia	ANA, anti-LKM1, antiSLA[c]	Prednisona, azatioprina
Asociada a medicamentos	—	Infrecuentes	Suspensión del medicamento
Criptógena	Todos negativos	Ninguno	Prednisona (?), azatioprina (?)

[a] Anticuerpos contra los microsomas hepáticos y renales de tipo 1 (hepatitis autoinmunitaria de tipo II y algunos casos de hepatitis C).

[b] Anticuerpos antinucleares (hepatitis autoinmunitaria de tipo I).

[c] Anticuerpos contra el antígeno soluble del hígado (hepatitis autoinmunitaria de tipo III).

Nota: HBsAg, antígeno de superficie del virus de la hepatitis B; INF-α, interferón alfa; PEG-INF-α, interferón alfa pegilado.

Clasificación en grados

El grado, una valoración histológica de la actividad necroinflamatoria, se basa en el examen de la biopsia hepática. Los rasgos histológicos hepáticos más importantes son el grado de *necrosis periportal* y la rotura de la placa limitadora de hepatocitos periportales por células inflamatorias (denominada *necrosis en sacabocados* o *hepatitis de interfaz*); el grado de necrosis confluente que enlaza o forma puentes entre las estructuras vasculares (de vías portales entre sí o, lo que es aún más importante, de vías portales con venas centrolobulillares) y que se denomina *necrosis en puentes*; el grado de degeneración y necrosis focal hepatocítica en el seno del lobulillo hepático, y el grado de *inflamación portal.* Se han elaborado varios sistemas de puntuación que tienen en cuenta estas características histológicas, y el de uso más extendido es el índice numérico de actividad histológica (*histologic activity index*, HAI), basado en los trabajos de Knodell e Ishak (cuadro 287-2). Técnicamente, el HAI, que es en realidad una medida del *grado*, incluye también una valoración de la fibrosis, que hoy en día se emplea para establecer el *estadio* de la enfermedad, como se indicó antes. Teniendo en cuenta la existencia y la intensidad de estos aspectos de la actividad histológica, la hepatitis crónica puede clasificarse como de grado leve, moderado o grave.

Cuadro 287-2. Índice de actividad histológica (HAI) (puntuación de Knodell-Ishak) en la hepatitis crónica

	HAI[a]		HAI modificado[b]	
Características histológicas	**Intensidad**	**Puntuación**	**Intensidad**	**Puntuación**
1. Necrosis periportal, que incluye las formas en sacabocados (PN), en puentes (BN) o ambas	Ninguna	0	Ninguna	0
	PN leve	1	Leve	1
	PN moderada	3	Leve a moderada	2
	PN intensa	4	Moderada	3
	PN + BN moderadas	5	Intensa	4
	PN + BN intensas	6		
	Necrosis multilobulillar	10		
2. Necrosis interlobulillar	Ninguna	0	Confluente Ninguna	0
	Leve	1	Focal	1
	Moderada	3	Zona 3 algunos casos	2
	Intensa	4	Zona 3 la mayor parte de los casos	3
			Zona 3 + BN pocos casos	4
			Zona 3 + BN múltiples casos	5
			Panacinar a multiacinar	6
			Focal Ninguna	0
			≤1 foco/campo 10x	1
			2-4 focos/campo 103	2
			5-10 focos/campo 103	3
			>10 focos/campo 10x	4
3. Inflamación portal	Ninguna	0		0
	Leve	1		1
	Moderada	3		2

	Moderada a intensa	3		3
	Intensa	4		4
4. Fibrosis	Ninguna	0		0
	Fibrosis portal algunas veces	1		1
	Fibrosis portal las más de las veces	1		2
	Fibrosis en puentes pocas veces	3		3
	Fibrosis en puentes muchas veces	3		4
	Cirrosis incompleta	3		5
	Cirrosis	4		6
Puntuación máxima		22		Grado 18/estadio 6

[a] "Puntuación de Knodell", Hepatology 1:431, 1981.

[b] "Puntuación de Ishak", Hepatology 24:289, 1996.

Abreviaturas: PN, necrosis en sacabocado (*piecemeal necrosis*); BN, necrosis en puentes (*bridging necrosis*).

Clasificación en estadios

La determinación del estadio de la hepatitis crónica, que refleja el grado de progresión de la enfermedad, se basa en el grado de fibrosis. Cuando la fibrosis es tan extensa que los tabiques fibrosos delimitan nódulos de parénquima y alteran la estructura normal del lobulillo hepático, la lesión histológica se define como cirrosis. La estadificación se basa en el grado de fibrosis como lo indican algunas de las escalas numéricas disponibles (cuadro 287-2).

Reconciliación entre la clasificación histológica y la nueva

Con fines históricos y para facilitar el estudio de decenios de publicaciones sobre hepatitis crónica, en el cuadro 287-3 se establece una correlación de las categorías histológicas de hepatitis persistente y lobulillar crónica y la forma activa crónica, junto con equivalentes contemporáneos. Cuando se elaboró la clasificación original se pensó que las hepatitis crónicas persistente y lobulillar tenían un pronóstico satisfactorio, en tanto que se consideraba que la forma activa crónica constituía una enfermedad progresiva con pronóstico insatisfactorio. Sin embargo, se advirtió que era escasa la utilidad pronóstica de tales distinciones histológicas, y este esquema de clasificación fue cambiado por el de diferenciaciones en gradación y etapas (estadios).

Cuadro 287-3. Correlación entre las nomenclaturas antigua y actual de la hepatitis crónica

	Clasificación actual	
Clasificación antigua	**Grado (actividad)**	**Estadio (fibrosis)**
Hepatitis crónica persistente[a]	Mínima o leve	Ninguna o leve
Hepatitis crónica lobulillar[b]	Leve o moderada	Leve
Hepatitis crónica activa[c]	Leve, moderada o grave	Leve, moderada o grave

[a] Infiltrado inflamatorio localizado en los espacios portales y limitado a ellos.

[b] La inflamación portal se circunscribe a los espacios portales y además hay focos de necrosis e inflamación en el lobulillo hepático que se asemeja al cuadro de hepatitis aguda de resolución lenta.

[c] Erosión de la lámina limitante de los hepatocitos periportales por células inflamatorias ("necrosis en sacabocado" o "hepatitis de interfaz"), por lo común con tabiques de tejido conjuntivo periportal que se extienden al interior del lobulillo. Algunos casos más graves comprenden la desaparición de los hepatocitos (hepatocelular) y el colapso de los lobulillos "en puente" (necrosis multilobulillar) y, en su forma más grave, colapso y necrosis multilobulillares y colapso de los lobulillos, cuadro extenso y vinculado con deterioro clínico rápido.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Hepatitis crónica viral

Las dos formas de hepatitis vírica de transmisión enteral, las variantes A y E, curan de manera espontánea y no causan hepatitis crónica (a pesar de que existen informes aislados de casos en que la hepatitis A ha actuado como desencadenante de una hepatitis autoinmunitaria en pacientes genéticamente predispuestos). Por el contrario, en los pacientes con hepatitis B y C crónicas, así como en los portadores de hepatitis D crónica superpuesta a una hepatitis B crónica, se observa toda la gama clinicopatológica de la variante crónica.

Hepatitis B crónica

La probabilidad de que una hepatitis B aguda se vuelva crónica varía con la edad. La infección adquirida al nacer se acompaña de una infección aguda clínicamente asintomática, pero la probabilidad de que se transforme en una infección crónica es de 90%, mientras que la infección en un adulto joven e inmunocompetente se sigue casi siempre de una hepatitis aguda muy clara en clínica pero con riesgo de cronicidad de tan sólo 1%. Sin embargo, la mayor parte de los casos de hepatitis B crónica en adultos se dan en pacientes que nunca han padecido un episodio clínicamente manifiesto de hepatitis vírica aguda. La intensidad de la lesión hepática (grado) en los pacientes con hepatitis B crónica es variable y oscila desde su ausencia, en los portadores asintomáticos, a una intensidad entre leve y grave. Los datos histológicos en los pacientes adultos con hepatitis B crónica tienen importancia pronóstica. En un estudio a largo plazo de pacientes con hepatitis B crónica, los investigadores establecieron que la supervivencia a los cinco años era de 97% en las personas con hepatitis persistente (hepatitis crónica leve), de 86% en los pacientes con hepatitis crónica activa (hepatitis crónica moderada o grave) y de sólo 55% en quienes presentaban hepatitis crónica activa con cirrosis posnecrótica. La supervivencia a 15 años en este grupo fue de 77, 66 y 40%, respectivamente. Por otra parte, estudios más recientes impiden ser tan optimistas respecto al pronóstico de los pacientes con hepatitis crónica leve: más de la cuarta parte de los casos de pacientes que antes se clasificaban como portadores de hepatitis crónica persistente experimentaron progresión a formas más graves de hepatitis crónica y a cirrosis, a lo largo de un período de seguimiento de uno a 13 años.

En los pacientes con hepatitis B crónica es probablemente más importante valorar el grado de multiplicación del virus de la hepatitis B (*hepatitis B virus*, HBV) que sólo la histología. Según se analizó en el capítulo 285, la hepatitis B crónica puede clasificarse en dos fases conforme a la tasa

relativa de multiplicación del HBV. La *fase multiplicativa* se caracteriza por la presencia en el suero de marcadores de multiplicación del HBV [antígeno e del virus de la hepatitis B (*hepatitis B e antigen*, HBeAg) y DNA del HBV], por la presencia en el hígado de antígenos de la nucleocápside intrahepatocíticos [sobre todo antígeno del centro (*core*) del virus de la hepatitis B (*hepatitis B core antigen*, HBcAg)], por una elevada infecciosidad y por una lesión hepática asociada. En el hígado puede detectarse DNA del HBV, pero en situación extracromosómica. Por el contrario, la *fase no multiplicativa* (en términos relativos) se caracteriza por la ausencia de los marcadores ordinarios de multiplicación del HBV (HBeAg y DNA del HBV medido por hibridación) en presencia de antiHBe, así como por la ausencia de HBcAg intrahepatocítico, por una infecciosidad limitada y por una lesión hepática mínima; es posible detectar DNA del HBV en el hígado, integrado en este caso en el genoma del hospedador. Los sujetos en fase multiplicativa tienden a padecer una hepatitis crónica más grave, mientras que los que se encuentran en fase no multiplicativa suelen padecer una hepatitis crónica mínima o leve, o son portadores asintomáticos de hepatitis B; sin embargo, los datos sobre multiplicación vírica no siempre coinciden con la categoría histológica. La probabilidad de que se produzca una transformación espontánea de una infección crónica por el HBV en fase relativamente multiplicativa a una infección crónica no multiplicativa es de 10 a 15% al año. Según se ha indicado en el capítulo 285, el paso de una hepatitis B crónica multiplicativa a la fase no multiplicativa se acompaña de aumento transitorio de la actividad de las aminotransferasas parecida a una hepatitis aguda; a veces se produce una reanudación espontánea de la actividad multiplicativa en una infección hasta entonces no multiplicativa, y ocasionalmente aparecen variantes del HBV en las que faltan los marcadores serológicos de multiplicación vírica (HBeAg), a pesar de la existencia de una infección multiplicativa (véase más adelante). La infección crónica por el HBV, especialmente si se adquirió al nacer o en la primera infancia, se asocia con un riesgo elevado de carcinoma hepatocelular (cap. 78). → ***En el capítulo 285 se analiza con detalle la patogenia de la lesión hepática en los pacientes con hepatitis B crónica.***

Como se expuso en el capítulo 285, la *hepatitis B crónica HBeAg-negativa*; es decir, infección crónica por HBV con réplica activa del virus y DNA de HBV fácilmente detectable (por métodos de hibridación insensibles, con umbrales de sensibilidad de 10^5 a 10^6 viriones/ml), pero sin el antígeno HBe (antiHBe reactivo), es más común que la hepatitis B crónica reactiva con HBeAg en países mediterráneos y europeos y en Asia (y, de manera correspondiente, en los genotipos de HBV diferentes de A). Muchos de los casos con tales características representan mutaciones precentrales o del promotor central, que se suceden en etapa tardía de la evolución natural de la enfermedad (en gran parte comienza en los inicios de la vida; intervalo de edad de 40 a 55 años, y edad mayor que la que correspondería a la hepatitis B crónica por HBeAg); estas mutaciones impiden la traducción de HBeAg a partir del componente "precentral" del genoma HBV (mutantes precentrales) o se caracterizan por la transcripción minusregulada de mRNA precentral (mutantes del promotor central; cap. 285). Las concentraciones de DNA de HBV tienden a ser menores que en los enfermos que tienen hepatitis B crónica reactiva a HBeAg, pero las personas con la hepatitis recién mencionada sin el antígeno HBeAg tienden a mostrar una lesión hepática progresiva (complicada

más a menudo por cirrosis y carcinoma hepatocelular), a experimentar reactivación episódica de hepatopatía, la cual se refleja en los niveles fluctuantes de actividad de aminotransferasas ("exacerbaciones"), y en términos generales, a ser más refractarias a la acción de los antivíricos (véase más adelante).

El espectro de las *manifestaciones clínicas* de la hepatitis B crónica es amplio y va desde la infección asintomática hasta una enfermedad debilitante que llega incluso a una insuficiencia hepática terminal y fatal. Como ya se dijo, el comienzo de la enfermedad en la mayoría de los pacientes suele ser insidioso, con las escasas excepciones en que la enfermedad crónica representa el fracaso en la curación de una hepatitis B aguda clínicamente manifiesta. Las características clínicas y de laboratorio que acompañan al paso de una hepatitis B aguda a la forma crónica se analizan en el capítulo 285. La *astenia* supone un síntoma frecuente, y en los casos más graves o avanzados también lo es la *ictericia* continua o intermitente. Hay fases intermitentes de aumento de la ictericia, recidiva del malestar general y de la anorexia e incremento de la astenia que recuerdan a la hepatitis aguda; estas exacerbaciones pueden producirse de manera espontánea, coincidiendo a menudo con signos de reactivación virológica, acelerar la evolución de la lesión hepática y, si se presentan en un sujeto con cirrosis ya establecida, originar descompensación hepática. En la fase final de la hepatitis crónica aparecen las complicaciones de la cirrosis, consistentes en ascitis, edema, varices gastroesofágicas sangrantes, encefalopatía hepática, coagulopatía o hiperesplenismo. En ocasiones son estas complicaciones las que llevan al paciente a buscar atención médica por primera vez. Las complicaciones extrahepáticas de la hepatitis B crónica, similares a las que pueden observarse durante la fase prodrómica de la hepatitis B aguda, guardan relación con el depósito de inmunocomplejos circulantes formados por antígenos del virus B y sus correspondientes anticuerpos. Estas alteraciones comprenden artralgias y artritis, que son bastante frecuentes, y menos a menudo, lesiones purpúricas cutáneas (vasculitis leucocitoclástica), glomerulonefritis por inmunocomplejos y vasculitis generalizada (poliarteritis nudosa) (caps. 285 y 306).

Los *datos de laboratorio* de la hepatitis B crónica no permiten diferenciar adecuadamente las formas histológicas graves de hepatitis de las menos intensas. En la variante B crónica las elevaciones de las aminotransferasas suelen ser discretas, pero pueden oscilar entre 100 y 1 000 U. Lo mismo que en la hepatitis B aguda, la aminotransferasa de alanina (*alanine aminotransferase*, ALT) suele estar más elevada que la aminotransferasa de aspartato (*aspartate aminotransferase*, AST); sin embargo, una vez que se ha establecido una cirrosis, la AST tiende a superar a la ALT. La actividad de fosfatasa alcalina suele ser normal o estar sólo ligeramente elevada. En los casos graves se detecta una elevación moderada de la bilirrubina sérica [51.3 a 171 μmol/L (3 a 10 mg/100 ml)]. En los casos graves o en fase terminal aparecen hipoalbuminemia y alargamiento del tiempo de protrombina. Al contrario de lo que sucede en la hepatitis autoinmunitaria, es característica la ausencia de hiperglobulinemia y de autoanticuerpos circulantes detectables en la hepatitis B crónica. → ***Los marcadores víricos de la infección crónica por el HBV se analizan con detalle en el capítulo 285.***

Tratamiento

La evolución hasta llegar a la cirrosis es más probable en la hepatitis B crónica grave que en las formas leves o moderadas, pero todas las variantes de tal hepatitis crónica pueden ser progresivas, y la evolución se observa predominantemente en individuos con réplica activa de HBV. Además, en poblaciones de enfermos de hepatitis B crónica en peligro de presentar carcinoma hepatocelular (cap. 78), el riesgo llega al máximo en quienes muestran réplica incesante y copiosa de HBV. Por tal razón, el tratamiento de la hepatitis B crónica se orienta a suprimir el nivel de réplica vírica. En la etapa inicial de la síntesis de antivíricos contra la hepatitis B, tal terapia estaba orientada más bien a sujetos con la forma crónica reactiva de HBeAg; sin embargo, la hepatitis B crónica sin el antígeno HBe (HBeAg-negativo) ha aparecido como un objetivo importante para tratar con antivíricos también. Hasta la fecha se han aprobado tres fármacos para tratar la hepatitis B crónica: interferón (IFN) alfa inyectable y dos agentes ingeribles, lamivudina y dipivoxilo de adefovir; la eficacia en seres humanos de otros fármacos más está en fase de evaluación.

Interferón

El interferón alfa fue el primer producto terapéutico aprobado en Estados Unidos contra la hepatitis B crónica. En el caso de adultos inmunocompetentes con hepatitis B crónica y la presencia del antígeno HBe (con tendencia a presentar DNA de HBV detectable por hibridación y manifestaciones histológicas de hepatitis crónica en la biopsia de hígado), la aplicación subcutánea de IFN en dosis diarias de 5 millones de U o tres veces por semana en dosis de 10 millones de U, durante 16 semanas, propiciaba la desaparición del antígeno HBe y de DNA de HBV detectable por hibridación (es decir, descenso de las concentraciones de partículas víricas por debajo de 10^5 a 10^6 viriones/ml) en alrededor de 30% de los pacientes, con mejoría concomitante en la arquitectura histológica del hígado. La seroconversión de HBeAg a antiHBe se observa en ~20%, y en los primeros estudios, el antígeno de superficie de hepatitis B (HBsAg) desaparecía en alrededor de 8% de los enfermos. Los buenos resultados con el interferón y la seroconversión a menudo se acompañan de un incremento agudo en la actividad de aminotransferasa similar al observado en la hepatitis aguda; se ha propuesto que esto se debe a que se fomenta el que los linfocitos T citolíticos fagociten los hepatocitos infectados por HBV. Rara vez hay recidiva después del tratamiento fructífero (1 o 2%). La posibilidad de reaccionar a interferón es mayor en individuos con valores menores de DNA de HBV e incrementos sustanciales de ALT. Los niños pueden reaccionar igual que los adultos, pero no ha sido eficaz la administración de IFN en pequeños de muy corta edad infectados al nacer. En forma similar, la terapia con IFN no ha sido eficaz en sujetos inmunodeprimidos, en asiáticos con incrementos mínimos o leves de ALT o en individuos con hepatitis B crónica descompensada (en quienes el tratamiento en cuestión pudiera ser nocivo en realidad, pues a veces desencadena descompensación y se acompaña de efectos adversos graves). En individuos en quienes desaparece el antígeno HBe durante el tratamiento, los datos de vigilancia a largo plazo han demostrado que 80% terminan por perder el antígeno de superficie (HBsAg), es decir, todos los marcadores serológicos de infección, y se normaliza su ALT en un lapso de nueve años después del tratamiento.

Además, entre quienes mejoran con el interferón se ha corroborado supervivencia mayor a largo plazo y sin complicaciones, así como decremento en la frecuencia de carcinoma hepatocelular, y ello refuerza la conclusión de que el tratamiento con interferón mejora el curso natural de la hepatitis B crónica.

La repetición del tratamiento a base de interferón en pacientes que no mejoran, es decir, otro ciclo del producto terapéutico, puede intensificar en cierta forma los índices de respuesta; sin embargo, en la actualidad muchos de los especialistas optarían por ofrecer a quienes no mejoran con IFN alguna de las terapias nuevas con fármacos ingeribles.

Los resultados de los primeros estudios con la administración breve de IFN en sujetos con *hepatitis B crónica sin antígenoHBe* (Ag-negativos) fueron desalentadores; hubo supresión de la réplica de HBV transitoriamente durante la terapia, pero casi nunca se alcanzaron respuestas antivíricas sostenidas. No obstante, en nuevas investigaciones con el interferón en individuos con la misma forma de hepatitis sin el antígeno HBe se informa que tratamientos más largos, de incluso 18 meses, originaron remisiones sostenidas con supresión de DNA de HBV y actividad de aminotransferasa en alrededor de 20% de los enfermos.

Entre las complicaciones del tratamiento con IFN están síntomas generalizados "similares a la gripe", supresión de médula ósea, labilidad emocional (más a menudo irritabilidad y pocas veces depresión), reacciones autoinmunitarias (en particular tiroiditis autoinmunitaria) y efectos adversos varios como alopecia, erupciones, diarrea e insensibilidad y hormigueo de las extremidades. Con la posible excepción de la tiroiditis autoinmunitaria, todos esos efectos adversos son reversibles al disminuir la dosis o interrumpir el tratamiento.

Siga siendo o no competitivo el interferón ante la nueva generación de antivíricos, representó el primer antivírico que logró buenos resultados y se transformó en el producto "normativo" con el cual se compararon nuevos fármacos: logro de respuestas virológicas, serológicas, bioquímicas e histológicas duraderas; consolidación del beneficio virológico y bioquímico en los años que siguieron a su administración, y mejoría en el curso natural de la hepatitis B crónica. Las indicaciones para administrar interferón en individuos con hepatitis B crónica se resumen en el cuadro 287-4.

Cuadro 287-4. Pacientes con hepatitis B crónica candidatos a recibir antivíricos

Signo clínico	Interferón	Lamivudina	Adefovir
Marcadores detectables de réplica de HBV	Sí	Sí	Sí
Actividad de ALT normal	No	No	No
ALT <2 x límite superior de lo normal	No	No	No
ALT >2 x límite superior de lo normal	Sí	Sí	Sí
Sujeto inmunocompetente	Sí	Sí	Sí
Sujeto inmunodeficiente	No	Sí	Sí
Contagio en la vida adulta (continente americano)	Sí	Sí	Sí
Contagio en la niñez (Asia)	No	Sí	Sí
Hepatopatía compensada	Sí	Sí	Sí
Hepatopatía descompensada	No	Sí	Sí
"Tipo natural" HBeAg-reactivo	Sí	Sí	Sí
Hepatitis crónica HBeAg-negativa	Sí	Sí	Sí
Hepatitis refractaria a interferón	No	Sí	Sí

Nota: HBV, virus de la hepatitis B; ALT, aminotransferasa de alanina; HBeAg, antígeno e de la hepatitis B.

En individuos con hepatitis B crónica la administración de glucocorticoides por largo tiempo, además de ser ineficaz, también es nociva. Sin embargo, si se practica por lapsos breves, al incrementar la réplica de HBV y la expresión del virus en hepatocitos, también deprime los linfocitos T citolíticos y por ello ha sido recomendada como una posible estrategia antivírica. Un ciclo breve a base de glucocorticoides interrumpido en forma repentina permite que los linfocitos T suprimidos por ellos reanuden su función contra los hepatocitos enriquecidos en cuanto a la expresión de HBV a causa de la reciente exposición intensa a esteroides. A esto sigue una intensificación de la actividad de aminotransferasa similar a la de hepatitis aguda y puede acompañarse de disminución impresionante o incluso desaparición de la réplica de HBV. La "preparación" con glucocorticoides antes de administrar interferón no ha sido más eficaz que el solo interferón, y por ello no se le practica.

Lamivudina

Están en fase de evaluación y desarrollo algunos análogos nucleósidos que son activos contra HBV. El primero que fue aprobado, la lamivudina, un didesoxinucleósido, inhibe la actividad de la transcriptasa inversa en VIH y HBV y es un agente potente y eficaz en sujetos con hepatitis B crónica. La lamivudina suprime el DNA de HBV en una mediana de cuatro órdenes de magnitud en las dosis diarias ingeribles de 100 mg. En estudios en seres humanos la administración del fármaco durante 12 meses se acompañó de supresión casi universal e indefectible de DNA de HBV detectable por técnicas de hibridación; hubo desaparición de HBeAg en 32 a 33%; seroconversión de HBeAg (es decir, conversión de un estado de reactividad a HBeAg a otro con anticuerpos contra HBe) en 16 a 20%; normalización de ALT de aproximadamente 40%; mejoría en la estructura

histológica en más de 50%; retardo en la aparición de fibrosis en 20 a 30% y freno para que el cuadro no evolucionara hasta llegar a la cirrosis. Pueden surgir respuestas de tipo HBeAg incluso en subgrupos que son resistentes al interferón (como los que tenían gran cantidad de DNA de HBV) o que en lo pasado no reaccionaban a él. Como se ha observado con la administración de este producto en casos de hepatitis B crónica, los individuos con actividad de ALT casi normal no presentan respuestas de HBeAg (a pesar de la supresión del DNA de HBV), y los sujetos con valores de ALT que rebasan cinco tantos el límite superior de lo normal pueden esperar cifras de 50 a 60% de seroconversión de HBeAg en plazo de un año. En términos generales, las seroconversiones de HBeAg se limitan a individuos en quienes la supresión de DNA de HBV llega a ser menor de 10^4 genomas/ml. En personas en quienes se advierten respuestas de HBeAg durante el tratamiento, éstas persisten y se conservan en la mayor parte de los individuos (alrededor de 70 a 80%) durante cuatro a seis meses después de interrumpir el tratamiento; en consecuencia, lograr una respuesta de HBeAg representa un punto viable de interrupción en el tratamiento. Además, en el caso de individuos con las respuestas de HBeAg sostenidas por varios meses, la posibilidad de que persistan en los dos años siguientes (el límite de vigilancia y seguimiento en estudios actuales) se acerca al 80% y se acompaña, en los individuos del continente americano, como mínimo de una cifra de seroconversión mayor de 20% de HBsAg, similar a la observada dos años después de respuestas de HBeAg inducida por interferón. Si el valor del antígeno recién mencionado no se modifica con la administración de lamivudina, la estrategia actual es continuar el tratamiento hasta que aparece la respuesta de dicho antígeno (HBeAg), pero a veces se necesita administrarla por largo tiempo para suprimir la réplica de HBV y a su vez limitar la lesión del hígado. Observaciones preliminares indican que las seroconversiones de HBeAg aumentan hasta un nivel de 50% después de cinco años de farmacoterapia. La mejoría histológica persiste con la terapéutica que se continúe más allá del primer año; después de un ciclo acumulativo de tres años con lamivudina, disminuye en la mayoría de los enfermos la actividad necroinflamatoria y se ha demostrado que la cirrosis muestra regresión a etapas precirróticas.

Las desapariciones de HBsAg han sido escasas en los primeros años de administrar lamivudina, lo que se ha citado como una ventaja del interferón comparado con ésta; sin embargo, en comparaciones directas entre la administración de uno y otro fármacos usados como medicamento único, en ambos grupos rara vez desapareció el HBsAg. Los estudios en que se administraron lamivudina e interferón combinados no indicaron beneficio alguno de tal combinación, en contraste con la lamivudina sola, para tratar individuos que no habían recibido tratamiento u otros que previamente no habían reaccionado al interferón; sin embargo, están en marcha investigaciones para evaluar la utilidad posible de la combinación de lamivudina e IFN pegilado de acción larga (creado para tratar la hepatitis C crónica; véase más adelante).

En enfermos con *hepatitis B crónicaHBeAg-negativa* (es decir, quienes muestran mutaciones precentral y del promotor central del HBV), al administrar lamivudina durante un año se induce supresión del DNA de HBV y normalización de ALT en 75% de los pacientes, y mejoría histológica

en alrededor de 66%. Se ha demostrado que la terapia mencionada suprime en 39% el DNA de HBV hasta niveles no detectables, medidos por técnicas sensibles de amplificación como la reacción en cadena de la polimerasa (*polymerase chain reaction*, PCR). Al no poseer desde el comienzo el antígeno HBeAg, los individuos con hepatitis B crónica sin dicho antígeno no logran una respuesta a HbeAg; se trata de un punto de terminación en personas HBeAg-reactivas; invariablemente, si se interrumpe el tratamiento, la norma es la reactivación. Por tales razones, estos pacientes necesitan terapéutica por largo tiempo; en años sucesivos aumenta la proporción de los que muestran supresión de DNA de HBV y nivel de ALT normal.

Los efectos adversos clínicos y de estudios de laboratorio con lamivudina son insignificantes, prácticamente idénticos a los observados en quienes reciben placebo. Durante la administración de dicho fármaco, en 25% de los enfermos se detectan incrementos transitorios de ALT que se semejan a los observados durante la administración de IFN y durante las seroconversiones espontáneas de HBeAg a antiHBe. Dichos incrementos de ALT pueden ser consecuencia de la restauración de la activación de linfocitos T citolíticos que aparece al suprimir la réplica de HBV. Sin embargo, se observan elevaciones similares en dicha enzima con frecuencia idéntica en quienes reciben placebo, pero las elevaciones de ALT que acompañan a la seroconversión de HBeAg se limitan sólo a los sujetos tratados con lamivudina. Si después de un año de administrar el fármaco se interrumpe su uso, en 20 a 30% de quienes recibieron lamivudina se observan elevaciones de dos o tres tantos en ALT, lo cual representa una "renovación" de la lesión del hepatocito conforme reaparece la réplica del virus HBV. Tales exacerbaciones después del tratamiento casi siempre son transitorias y leves, aunque se han observado exacerbaciones intensas en raras ocasiones, especialmente en cirróticos, lo que obliga a la vigilancia clínica y virológica minuciosa y constante después de interrumpir el tratamiento.

La administración a largo plazo de lamivudina sola (monoterapia) se acompaña de mutaciones de metionina a valina o de metionina a isoleucina en el motivo YMDD (tirosina-metionina-aspartato-aspartato) de la polimerasa de DNA del HBV, mutaciones análogas a las que se observan en personas con infección por VIH tratadas con dicho fármaco. Durante el año de tratamiento se observan las mutaciones de YMDD en 15 a 30% de los pacientes; la frecuencia de ellas aumenta con cada año de tratamiento, y para el quinto año alcanza 70%. Cuando surgen tales variantes hay elevaciones transitorias en los valores de ALT y DNA de HBV, pero al parecer el HBV con YMDD variante tiene menor capacidad o competencia de réplica y es un patógeno menos "potente". Incluso después de que aparecen las mutaciones de YMDD, los valores de DNA de HBV y ALT y también las puntuaciones histológicas tienden a seguir siendo menores que los valores basales o iniciales en pacientes inmunocompetentes. En personas inmunosuprimidas, una fracción de las que muestran mutaciones de YMDD presentan descompensación hepática. Incluso en individuos inmunocompetentes, al final, después de dos a tres años, el HBV con YMDD variante causa un deterioro en la arquitectura histológica. Por tales razones, si se comienza el tratamiento con la sola lamivudina, la aparición de YMDD variante, que se refleja clínicamente por un incremento en los valores de DNA de HBV y ALT que habían estado en el nivel de supresión, se combate al agregar

otro antivírico al que sean sensibles los YMDD variantes (como el adefovir, véase más adelante).

La administración de la lamivudina sola ocasiona indefectiblemente la aparición rápida de YMDD variantes en individuos con infección por VIH, por lo cual habrá que buscar en todo sujeto con hepatitis B crónica anticuerpos anti-VIH antes del tratamiento; si se identifica la infección por tal virus, está contraindicado administrar lamivudina sola en la dosis diaria de 100 mg que se usa contra el HBV. Tales pacientes deben ser tratados con tres antirretrovíricos que incluyan una dosis diaria de 300 mg de lamivudina (cap. 173). No se ha definido la innocuidad de la lamivudina durante el embarazo.

Dipivoxilo de adefovir

El dipivoxilo de adefovir, análogo nucleótido acíclico, es el profármaco del adefovir, y es un potente antivírico que en dosis diarias orales de 10 mg disminuye el DNA de HBV 3.5 a 4 logs y es igualmente eficaz en personas que no habían sido tratadas y en quienes no reaccionan al interferón. En el caso de hepatitis B crónica con reactividad de HBeAg, con un ciclo de 48 semanas a base de dipivoxilo de adefovir se obtuvo mejoría histológica (disminución del avance a la fibrosis) y normalización de ALT en la mitad de los pacientes; seroconversión de HBeAg en 12%; desaparición del antígeno HBe en 23% y supresión de DNA de HBV a nivel no detectable en 21% de los casos, medido por PCR. El dipivoxilo de adefovir, a semejanza de IFN y lamivudina, muy probablemente producirá una respuesta de HBeAg en individuos que desde la primera medición tienen una cifra alta de ALT; por ejemplo, en personas que recibieron adefovir y tienen un valor de ALT que excede cinco tantos del límite superior de lo normal, se observaron en 25% seroconversiones de HBeAg. No se ha corroborado la duración a largo plazo de las respuestas de HBeAg inducidas por adefovir, pero se espera que sean igualmente duraderas como las que se producen durante la administración de lamivudina y que sea posible depender de las respuestas del antígeno HBe como punto de interrupción o terminación de la terapia con adefovir.

En individuos con *hepatitis B crónica HBeAg-negativa*, la administración de 10 mg de dipivoxilo de adefovir al día durante 48 semanas produjo mejoría histológica en 66%, normalización de ALT en 75% y supresión del DNA de HBV a niveles no detectables por PCR en 50%. Como ocurrió con la lamivudina, ante el hecho de que no se pueden lograr en este grupo respuestas de HBeAg (un posible punto de terminación), la reactivación es la norma cuando se interrumpe la administración de adefovir, y cabe anticipar que será necesario el tratamiento por un largo período, tal vez por tiempo indefinido.

El adefovir contiene un enlazador acíclico flexible en vez del anillo L-nucleósido de la lamivudina, y así se evita el bloqueo estérico por los aminoácidos mutados. Además, la estructura molecular del adefovir fosforilado es muy similar a la de su sustrato natural; por tal causa, las mutaciones para el adefovir también afectarían la unión del sustrato natural, dATP. Hipotéticamente éstas serían algunas de las razones por las que no se ha detectado resistencia al dipivoxilo de adefovir en un año de administración en estudios en seres humanos, y sólo ha surgido en 2.5% después de dos años de terapia en pacientes inmunocompetentes y en los inmunodeficientes. En personas en que

hay infección concomitante por los virus de hepatitis B y VIH, y cuyo número de células T CD4+ es normal, el dipivoxilo de adefovir ha sido eficaz para suprimir en grado impresionante el HBV (en un estudio, 5 logs). Además, el fármaco en cuestión es eficaz contra HBV con la variante YMDD vinculada con lamivudina, y puede utilizarse cuando aparecen tales variantes inducidas por ese fármaco. En el pasado, cuando se utilizaba dicho medicamento para evaluarlo contra las infecciones por VIH, se necesitaban dosis de 60 a 120 mg para suprimir VIH, y en ese nivel de dosis el fármaco era nefrotóxico. Incluso con una dosis de 30 mg/día surgen en 10% de los enfermos incrementos de creatinina de 44 μmol/L (0.5 mg/100 ml); sin embargo, a la dosis de 10 mg, eficaz contra HBV, rara vez ocurren tales incrementos de la creatinina. En caso de presentarse tal nefrotoxicidad, rara vez aparece antes de seis a ocho meses de tratamiento. La lesión de túbulos renales es un posible efecto adverso raro y se recomienda la medición seriada de creatinina durante el tratamiento; a pesar de ambas situaciones, es grande el índice terapéutico del dipivoxilo de adefovir, y la nefrotoxicosis observada en seres humanos con dosis mayores fue reversible. En el caso de pacientes con alguna nefropatía primaria se recomienda disminuir las dosis de dipivoxilo de adefovir; disminuir la frecuencia de administración del fármaco, y en vez de darlo cada 48 h para lograr depuración de creatinina de 20 a 49 ml/min, hacerlo cada 72 h para que la depuración de dicho producto sea de 10 a 19 ml/min y también una vez a la semana después de la diálisis en los sujetos a quienes se practica hemodiálisis. El dipivoxilo de adefovir es perfectamente tolerado y los incrementos en el valor de ALT durante el lapso en que se administra y después de interrumpir su uso son semejantes a los observados y descritos en investigaciones de lamivudina en seres humanos.

No se recomienda tratamiento alguno de los portadores de hepatitis B "sin réplica" inactivos, y tampoco se cuenta con él. En el caso de pacientes con valores de ALT menores del doble del límite superior de lo normal, en quienes no es probable que surjan respuestas sostenidas y que necesitarían varios años de tratamiento, no se recomienda en la actualidad el uso de antivíricos. En el caso de personas con ALT que tienen más del doble del límite superior, se recomienda cualquiera de los tres fármacos disponibles, pero en pacientes con hepatitis B crónica HBeAg-negativos la necesidad del tratamiento por lapso indefinido se orienta a usar un fármaco como el dipivoxilo de adefovir, lo que sólo raras veces se complica por la aparición de resistencia. Se recomienda usar lamivudina o adefovir en individuos refractarios al interferón. Las personas con hepatitis B crónica descompensada no son candidatas para recibir IFN, pero pueden reaccionar a la lamivudina o al dipivoxilo de adefovir con reversión de los signos de descompensación. El cuadro 287-4 resume las indicaciones para el uso de antivíricos en individuos con hepatitis B crónica. Como fármacos de primera línea cabe utilizar interferón, lamivudina o adefovir (cuadro 287-5). En el caso del interferón se necesita terapia breve, muy limitada en su duración, para apoyar las variantes víricas, pero requiere de inyecciones subcutáneas y se acompaña de un nivel alto de intolerancia. En muchos pacientes se necesita administrar la lamivudina por largo tiempo, y si se utiliza sola, permite la aparición de variantes víricas. Por otro lado, la lamivudina es un fármaco ingerible tolerado satisfactoriamente, mejora la imagen histológica incluso en caso de no haber respuestas

de HBeAg, y es eficaz en personas que no mejoran con el interferón. El adefovir, a semejanza de la lamivudina, se ingiere y es bien tolerado, y eficaz en quienes no responden al interferón. Su principal ventaja es que con él casi no surge resistencia. Es un fármaco innocuo, pero se recomienda la medición seriada de creatinina y de su depuración. Algunos autores prefieren comenzar el tratamiento con interferón, pero casi todos los médicos y los pacientes prefieren la lamivudina o el adefovir como productos de primera línea.

Cuadro 287-5. Comparación de interferón, lamivudina y dipivoxilo de adefovir contra la hepatitis B crónica[a]

Factores por considerar	Interferón	Lamivudina	Adefovir
Vía de administración	Inyectable	Vía oral	Vía oral
Duración del tratamiento[b]	Cuatro meses	≥52 semanas	≥48 semanas
Tolerancia	Poco tolerado	Tolerada satisfactoriamente	Tolerado satisfactoriamente
Nefrotoxicidad	Ninguna	Ninguna	Se recomienda la medición seriada de creatinina
Desaparición de HBeAg	33%	32-33%	23%
Seroconversión de HBeAg	18-20%	16-20%	12%
Seroconversión de HBeAg si ALT >5 x normal	No se ha notificado	>50%	21%
Disminución de $\log_{10}$ de DNA de HBV	?	4	3.5 a 4
Negatividad de DNA de HBV en PCR	Poco probable	~30% de HBeAg+	21% HBeAg+
		39% HBeAg−	51% HBeAg−
Normalización de ALT	Se limita a quienes responden al antígeno HBe	>40% HBeAg+	50% HBeAg+
		>70% HBeAg−	72% HBeAg−
Desaparición de HBsAg durante el tratamiento	3-8%	2 a 4%	Poco probable
Desaparición de HBsAg después del tratamiento	80% en un lapso de nueve años	23% en dos años	No se ha precisado
Mejoría histológica	Centrado en quienes responden al HBeAg	>50% HBeAg+	>50% HBeAg+

		>66% HBeAg−	>66% HBeAg−
Retardo en la evolución de la fibrosis	No se ha demostrado	20-30%	20-30%
Resistencia vírica	Ninguna	15-30% a un año	Ninguna a un año
		70% a cinco años	2.5% a dos años
Evolución natural	Disminución de la mortalidad, descompensación, HCC	No se ha precisado	No se ha precisado
Hepatitis B crónica HBeAg-negativo	En alrededor de 20% respuesta sostenida después de un año o más de tratamiento	>60-70% de respuesta virológica e histológica; es posible la recidiva después del tratamiento	Igual que lamivudina
Rangos de los candidatos[c]	Estrecho	Amplio	Amplio
Coste en dólares estadounidenses	~$5 000/cuatro meses	~$1 700/año	~$5 600/año

[a] En términos generales, estas comparaciones se basan en datos de estudios individuales de cada fármaco en comparación con placebo en investigaciones clínicas para registro; dado que con raras excepciones tales comparaciones no se basan en "estudios directos" de los fármacos, hay que interpretar con cautela sus ventajas y desventajas relativas.

[b] Duración del tratamiento en estudios de eficacia clínica; el empleo en la práctica con pacientes puede variar.

[c] Consúltese el cuadro 287-4.

Nota: HBeAg, antígeno e de la hepatitis B; ALT, aminotransferasa de alanina; HBV, virus de la hepatitis B; PCR, reacción en cadena de la polimerasa; HBsAg, antígeno de superficie de la hepatitis B; HCC, carcinoma hepatocelular.

En pacientes con hepatitis B crónica en etapa terminal la única intervención que puede salvar la vida es el trasplante de hígado. Si no se usan antiretrovíricos es casi indefectible la nueva infección del hígado recién trasplantado; sin embargo, es variable la posibilidad de daño hepático vinculado con hepatitis B en la nueva glándula. La mayor parte de los pacientes se transforman en portadores virémicos en alto nivel, con mínima lesión al hígado. Por desgracia, una proporción no anticipable de pacientes muestra daño hepático vinculado con hepatitis B grave, a veces una forma de hepatitis similar a la fulminante, y en otras, una recapitulación rápida de la hepatitis B crónica original intensa (cap. 291). Se ha logrado evitar la hepatitis B recurrente después de trasplante de hígado por medio de *profilaxis* con concentrado inmunoglobulínico de hepatitis B y con los análogos de nucleósido lamivudina y adefovir; además, se han utilizado con buenos resultados los análogos de nucleósido para *revertir* la lesión hepática después del trasplante debida a la recurrencia de la hepatitis B (cap. 291).

Nuevos antivíricos y estrategias

Además de los tres antivíricos aprobados contra hepatitis B, están en fase de evaluación en seres humanos otros más que se incluyen en el cuadro 287-6. Los datos preliminares indican que el entecavir y la telbivudina disminuyen 5 a 6 logs los valores de DNA de HBV, y que el entecavir es activo contra YMDD variantes vinculados con lamivudina. El tenofovir, semejante al adefovir, se desarrolló contra la infección por VIH, pero al parecer tiene actividad similar a la del adefovir contra el HBV "natural" y el YMDD variante; sin embargo, hasta la fecha no se le ha estudiado extensamente en individuos con infección por virus de la hepatitis B.

Cuadro 287-6. Nuevos antivíricos actualmente en desarrollo para tratar la hepatitis B crónica

Entecavir[a]
Telbivudina (L-dT)
Clevudina (L-FMAU)
Emtricitabina (FTC)
Interferones alfa pegilados

[a] Se informa que tiene actividad contra el HBV con YMDD variante vinculado con lamivudina.

Nota: YMDD, tirosina-metionina-aspartato-aspartato.

Al principio del desarrollo de antivíricos contra la hepatitis B se insistió en la monoterapia; sin embargo, en el futuro se estudiarán terapias de combinación; si con ellas disminuye la réplica de HBV en forma más sustancial que con la monoterapia y se evita la resistencia, la norma será utilizar regímenes terapéuticos combinados.

Hepatitis D crónica (hepatitis delta)

Las características clínicas y de laboratorio de la infección crónica por el virus de la hepatitis D (*hepatitis D virus*, HDV) se exponen en el capítulo 285. La hepatitis D crónica puede seguir a la coinfección aguda por el HBV, pero no con frecuencia mayor que en el caso de la infección aislada por el HBV. Es decir, aunque la coinfección por el HDV puede incrementar la gravedad de la hepatitis B aguda, el HDV no aumenta su riesgo de progresión a la cronicidad. Sin embargo, cuando ocurre sobreinfección por el HDV en una persona que ya está infectada crónicamente por el HBV, la infección prolongada por el HDV es la regla, y el empeoramiento de la enfermedad hepática su consecuencia lógica. Salvo por su mayor gravedad, la hepatitis B y D crónica muestra rasgos clínicos y de laboratorio similares a los que se observan en la hepatitis B. Lo habitual es que se produzca una hepatitis crónica relativamente grave, con o sin cirrosis, y la hepatitis crónica leve es la excepción. En ocasiones se observa hepatitis leve, e incluso en raros casos, estado de portador inactivo en sujetos con hepatitis B y D crónica, y observaciones recientes sugieren que la enfermedad puede tornarse indolente después de varios años de infección. Un rasgo serológico que distingue a la hepatitis D crónica es la presencia en la circulación de anticuerpos contra los

microsomas hepáticos y renales (*antibodies to liver-kidney microsomes*, anti-LKM); sin embargo, los anti-LKM detectados en la hepatitis D se denominan anti-LKM3, están dirigidos contra la glucuronosiltransferasa de uridindifosfato, y son diferentes de los anti-LKM1 que se observan en los pacientes con hepatitis autoinmunitaria y en un subgrupo de pacientes con hepatitis C crónica (véase más adelante).

Tratamiento

El tratamiento no está bien establecido. Los glucocorticoides son ineficaces y no se emplean. Los ensayos clínicos preliminares con interferón alfa sugirieron que las dosis habituales administradas durante el tiempo acostumbrado sólo reducen las tasas de RNA del HDV y la actividad de las aminotransferasas mientras dura el tratamiento, pero carecen de efecto sobre la evolución de la enfermedad. Aunque una dosis elevada de interferón alfa (9 millones de U) tres veces a la semana durante 12 meses puede ir seguida de la desaparición mantenida de la multiplicación del HDV y de mejoría clínica hasta en 50% de los pacientes, tarde o temprano vuelve la multiplicación del HDV tras interrumpir el tratamiento. Siguen siendo objeto de estudios experimentales los antivíricos contra la hepatitis D crónica; la lamivudina no es eficaz, pero datos preliminares indican que pudiera serlo la clevudina (L-FMAU). El trasplante hepático ha tenido éxito en los pacientes con enfermedad hepática terminal secundaria a hepatitis D crónica. Si la hepatitis D recurre en el nuevo hígado sin que se exprese la hepatitis B (un perfil serológico poco habitual en las personas inmunocompetentes, pero frecuente en los pacientes trasplantados), la lesión hepática es limitada. De hecho, los resultados del trasplante en la hepatitis D crónica son mejores que los obtenidos en la hepatitis B crónica (cap. 291).

Hepatitis C crónica

Independientemente del mecanismo epidemiológico de adquisición de la infección por el virus de la hepatitis C (*hepatitis C virus*, HCV), en 50 a 70% de los casos la hepatitis crónica sigue a la hepatitis aguda; incluso aunque los niveles de aminotransferasa vuelven a la normalidad después de una hepatitis C aguda, la infección crónica es frecuente, y contribuye a que la probabilidad de una infección crónica por el HCV después de una hepatitis C aguda sea de 85 a 90%. Además, en los pacientes con hepatitis crónica secundaria a transfusión controlados durante 10 a 20 años, en alrededor del 20% ocurre progresión hacia la cirrosis. Esto se da incluso en los pacientes con hepatitis crónica relativamente leve desde el punto de vista clínico, incluso en los que no tienen síntomas y sólo muestran ligeras elevaciones de la actividad de las aminotransferasas y una hepatitis crónica leve en la biopsia hepática. De hecho, en grupos de pacientes con hepatitis C crónica compensada (sin complicaciones propias de las hepatopatías crónicas y con una función hepática de síntesis normal), la prevalencia de cirrosis puede alcanzar 50%. Muchos casos de hepatitis C se diagnostican en pacientes asintomáticos que no tienen antecedentes de haber padecido hepatitis C aguda. Es el caso de los que se descubren cuando el sujeto quiere donar sangre o como consecuencia de la realización de estudios analíticos de rutina. En la mayor parte de estos casos no es posible precisar el origen de la infección por el HCV, aunque en muchos de ellos

puede que el paciente acabe recordando una exposición percutánea en un pasado remoto. Alrededor de 33% de las personas con hepatitis C crónica tienen actividad normal o casi normal de aminotransferasa; a pesar de que de 33 a 50% de tales pacientes tienen hepatitis crónica observable en la biopsia de hígado, el grado de lesión de la glándula y el estadio de la fibrosis tienden a ser pequeños en la mayor parte de ellos. En algunos casos se ha señalado lesión más grave del hígado, e incluso en raras ocasiones cirrosis, muy probablemente como resultado de actividad histológica previa. En personas que durante cinco años o más mostraron actividad persistentemente normal de aminotransferasa, se ha demostrado que no se produce la progresión histológica; sin embargo, alrededor de 25% de los individuos con actividad normal de dicha enzima más adelante mostrarán elevaciones de ella, y el daño histológico puede ser progresivo una vez que se reanuda la actividad bioquímica anormal. En consecuencia, conviene la vigilancia clínica ininterrumpida, incluso en sujetos con actividad normal de aminotransferasa.

A pesar de esta considerable tasa de progresión de la hepatitis C crónica y de que ésta puede desembocar en insuficiencia hepática, el pronóstico a largo plazo en la mayoría de los pacientes es relativamente benigno. La mortalidad a los 10 a 20 años de los pacientes con hepatitis C crónica secundaria a transfusión no difiere de la que se observa en una población comparable de pacientes transfundidos que no sufrieron hepatitis C. Aunque en el grupo de hepatitis es mayor la probabilidad de muerte debida a insuficiencia hepática, y aunque ~15% de estos pacientes sufren descompensación hepática a lo largo de 10 años, la mayoría (casi 60%) de los enfermos permanecen asintomáticos y compensados, sin presentar secuelas clínicas de hepatopatía crónica. Así, la hepatitis C crónica considerada en conjunto tiende a avanzar, si es que lo hace, de forma muy lenta e insidiosa en la gran mayoría de los pacientes, aunque aproximadamente la cuarta parte de los casos experimentan una progresión que acaba originando una cirrosis avanzada. Los errores en la remisión al especialista pueden justificar las evoluciones más graves descritas en los grupos de pacientes comunicados por los centros terciarios, frente a las evoluciones más benignas de los grupos de pacientes que son vigilados desde el comienzo de la hepatitis aguda asociada a hemoderivados. No obstante, todavía no se han explicado los amplios márgenes de progresión a cirrosis descritos, que varían desde el 2% en 17 años en una población de mujeres con infección por hepatitis C adquirida a partir de inmunoglobulina anti-D contaminada, hasta 30% en un período igual o inferior a 11 años en receptores de inmunoglobulina intravenosa contaminada.

La progresión a hepatopatía en los pacientes con hepatitis C crónica es más probable en los de mayor edad, los que presentan infecciones de mayor duración, con estadios y grados histológicos avanzados, genotipo 1, diversidad de cuasiespecies más complejas e incremento del hierro hepático. No obstante, entre estas variables la duración de la infección parece ser la más importante, y las demás probablemente reflejen en cierto grado la duración de la enfermedad (p. ej., la diversidad de cuasiespecies, o la acumulación hepática de hierro).

Quizás el mejor indicador pronóstico de la hepatitis C crónica sea la histología hepática. Los pacientes con necrosis e inflamación leve, así como los que presentan fibrosis limitada, tienen

pronóstico excelente y progresión limitada hacia la cirrosis. Por el contrario, entre los pacientes con actividad necroinflamatoria o fibrosis moderada o grave, que incluyen puentes o tabiques fibrosos, la progresión a cirrosis es muy probable en el transcurso de 10 a 20 años. Entre los pacientes con cirrosis compensada asociada a hepatitis C la supervivencia a 10 años se acerca a 80%; la mortalidad tiene una tasa de 2 a 6% por año, la descompensación, de 4 a 5% por año, y el carcinoma hepatocelular, de 1 a 4% por año.

Además, en los pacientes con hepatitis C crónica asociada a otra enfermedad hepática, como hepatopatía alcohólica, hepatitis B crónica, infección por VIH, hemocromatosis y déficit de antitripsina alfa$_1$, la gravedad de la hepatitis crónica es mayor, y más rápida la progresión a hepatopatía crónica. Otras características epidemiológicas o clínicas de la hepatitis C crónica (p. ej., gravedad de la hepatitis aguda, elevación de la actividad de las aminotransferasas, RNA del HCV, existencia o no de ictericia) carecen de significado pronóstico. A pesar de la evolución relativamente benigna de la hepatitis C crónica a lo largo del tiempo, la cirrosis secundaria a esta enfermedad se ha relacionado con la aparición tardía, al cabo de varias décadas, de carcinoma hepatocelular (*hepatocellular carcinoma*, HCC) (cap. 78). Como se ha visto anteriormente, la tasa de HCC en los pacientes cirróticos con hepatitis C es de 1 a 4 por ciento.

Las *manifestaciones clínicas* de la hepatitis C crónica son similares a las antes descritas para la hepatitis B crónica. En general, la *astenia* es el síntoma más frecuente; la ictericia es rara. Las complicaciones extrahepáticas de la hepatitis C crónica mediadas por inmunocomplejos son menos comunes que en la hepatitis B crónica, con la excepción de la crioglobulinemia mixta esencial (cap. 285). Esto es así a pesar de que los análisis para detectar actividad similar a la de los inmunocomplejos en los pacientes con hepatitis C crónica son con frecuencia positivos. Además, la hepatitis C crónica se ha relacionado con complicaciones extrahepáticas que nada tienen que ver con la lesión inducida por inmunocomplejos, como el síndrome de Sjögren, el liquen plano y la porfiria cutánea tarda. Los *datos de laboratorio* de la hepatitis C crónica son similares a los observados en los pacientes con hepatitis B crónica, pero las concentraciones de aminotransferasas tienden a fluctuar más (el característico perfil intermitente de la actividad de las aminotransferasas) y son más bajas, en especial en los pacientes con enfermedad de larga evolución. Un dato interesante y que en ocasiones induce a error en los pacientes con hepatitis C crónica es la presencia de autoanticuerpos. En raras ocasiones, los pacientes con hepatitis autoinmunitaria (véase más adelante) e hiperglobulinemia muestran enzimoinmunoanálisis falsamente positivos para antiHCV. Por otra parte, algunos pacientes con hepatitis C crónica confirmada serológicamente tienen anticuerpos anti-LKM circulantes. Estos anticuerpos son del tipo anti-LKM1, como los que se detectan en los pacientes con hepatitis autoinmunitaria de *tipo 2* (véase más adelante) y están dirigidos contra una secuencia de 33 aminoácidos del P450 IID6. La aparición de anti-LKM1 en algunos pacientes con hepatitis C crónica puede obedecer a la analogía parcial de la secuencia entre el epítopo reconocido por los anti-LKM1 y dos segmentos de la poliproteína del HCV. Además, la presencia de este autoanticuerpo en algunos pacientes con hepatitis C crónica sugiere que la

autoinmunidad podría contribuir a la patogenia de la hepatitis C crónica. → ***Los rasgos histopatológicos de la hepatitis C crónica, especialmente aquellos que la diferencian de la hepatitis B, se describen en el capítulo 285.***

Tratamiento

En los 15 años que han transcurrido desde que se introdujo el interferón alfa para combatir la hepatitis C crónica, la terapéutica de la enfermedad ha evolucionado sustancialmente. Al ser aprobado el uso del interferón, se administraba por inyección subcutánea tres veces por semana durante seis meses, pero se lograba una respuesta virológica sostenida en menos de 10% de los casos (disminución de RNA de HCV a valores no detectados por PCR cuando se medía seis meses o más después de haber completado el tratamiento). La duplicación y la duración del tratamiento (aunque sin incrementar la dosis ni cambiar los preparados de IFN) incrementaba la respuesta virológica sostenida a ~20%, y la adición de ribavirina (un nucleósido de guanosina ingerible) diaria aumentaba las respuestas virológicas sostenidas a 40%. La ribavirina sola no es eficaz ni disminuye los niveles de RNA de HCV, pero sí intensifica la eficacia del interferón al disminuir la posibilidad de recidiva virológica después de que se ha alcanzado la respuesta de tratamiento final (respuesta medida durante el tratamiento y que se conservó hasta el final de éste). Los mecanismos propuestos para explicar la acción de la ribavirina incluyeron disminución directa sutil de la réplica de HCV, inmunomodulación e inducción de una catástrofe mutacional virológica.

De la experiencia con el uso de interferón solo y en combinación con la ribavirina se obtuvieron muchas lecciones en cuanto al uso de antivíricos contra la hepatitis C crónica. Incluso en ausencia de respuestas bioquímicas y virológicas, se observa mejoría histológica en ~75% de todos los pacientes tratados. A diferencia de lo que ocurre en la hepatitis B, en la hepatitis C crónica las reacciones al tratamiento no se acompañan de incrementos de aminotransferasa transitorios similares a los de la hepatitis aguda; en vez de ello, los valores de ALT disminuyeron repentinamente durante el tratamiento. Hasta 90% de las respuestas virológicas se obtienen en las primeras 12 semanas del tratamiento, y después de esa fecha son raras tales reacciones. Las respuestas virológicas sostenidas son muy duraderas; cinco a seis años después del tratamiento exitoso se ha corroborado que la ALT es normal, mejoró el cuadro histológico y no se detectó RNA de HCV en el suero y el hígado, y prácticamente no han aparecido "recidivas" dos años después de la respuesta sostenida. Por ello, las respuestas virológicas sostenidas a los antivíricos en caso de hepatitis C crónica equivalen a curación.

Las variables del paciente tienden a guardar relación con la reactividad virológica sostenida a IFN e incluyen un nivel basal o primario bajo de RNA de HCV (menos de dos millones de copias/ml), hepatitis histológicamente de poca intensidad y fibrosis mínima, genotipo favorable (genotipos 2 y 3 a diferencia de los genotipos 1 y 4), edad menor de 40 años, ausencia de obesidad y sexo femenino. Los individuos con cirrosis pueden reaccionar, aunque no es grande la probabilidad de que así suceda. Los datos de los estudios con la combinación IFN-ribavirina demostraron de manera concluyente que en personas con el genotipo 1, el tratamiento debe durar como mínimo un año, en

tanto que en los enfermos con los genotipos 2 y 3 basta un ciclo de seis meses de tratamiento. El índice de respuesta de los afroestadounidenses es desconcertantemente pequeño, por razones no dilucidadas. Por último, hay gran posibilidad de que se produzca la respuesta sostenida si el enfermo cumple fielmente el régimen medicamentoso, es decir, si recibe 80% o más de las dosis de IFN y ribavirina y si continúa el tratamiento por ≥80% de la duración prevista. Otras variables que han mostrado relación con un aumento de la tasa de respuestas son breve duración de la infección, poca diversidad de cuasiespecies del HCV, inmunocompetencia y contenido bajo de hierro en el hígado. Las concentraciones elevadas de RNA del HCV, una hepatopatía histológicamente más evolucionada y una gran diversidad de cuasiespecies actúan conjuntamente con una larga duración de la infección, que es la variable individual más importante a la hora de predecir la capacidad de respuesta al interferón. Lo más irónico es que los pacientes cuya enfermedad corre *menos* riesgo de avanzar son los que *más* probabilidades tienen de responder al interferón, y viceversa. Por último, en los pacientes con genotipo 1b, la respuesta al interferón se ve potenciada en los portadores de mutaciones por sustitución de aminoácidos en el gen de la proteína no estructural 5A.

Los efectos adversos del interferón se describieron en la sección sobre tratamiento de la hepatitis B crónica. El más intenso de ellos es la hemólisis; cabe prever que disminuirá el valor de hemoglobina hasta en 2 a 3 g, o el hematócrito en 5 a 10%. Una fracción pequeña e impredecible de pacientes presentan hemólisis intensa y profunda que origina anemia sintomática; por tal razón, es importante la práctica seriada de hematimetrías, y será mejor no usar ribavirina en individuos con anemia o hemoglobinopatías y en los pacientes de arteriopatía coronaria o enfermedad cerebrovascular, en quienes la anemia puede desencadenar un problema isquémico. Al surgir anemia sintomática se necesitará disminuir la dosis del antivírico o agregar eritropoyetina para mejorar los valores eritrocíticos. Además, como la ribavirina se excreta por los riñones no debe usarse en personas con insuficiencia renal; también es teratógena y por tal motivo es imposible usarla durante el embarazo, y se necesitan medidas anticonceptivas eficaces durante el tratamiento en mujeres.

La ribavirina también origina congestión nasal y del pecho y prurito, y desencadena gota. La combinación de interferón y ribavirina es más difícil de tolerar que el solo interferón. En un estudio grande en seres humanos en que se utilizó la combinación y se le comparó con la monoterapia, entre las personas que fueron parte del grupo de tratamiento durante un año, 21% del grupo que recibió la combinación (pero sólo 14% del grupo con monoterapia) tuvieron que interrumpir el tratamiento, en tanto que 26% del grupo con combinación (sólo 9% del grupo sometido a monoterapia) necesitó disminución de las dosis.

Los estudios sobre cinética vírica han demostrado que a pesar de que la vida media del virión en suero es de sólo 2 o 3 h, el nivel del HCV se mantiene mediante una alta tasa de multiplicación de 10^{12} viriones de hepatitis C por día. El interferón alfa bloquea la reproducción o liberación del virión con una eficacia que se incrementa con la dosis; además, la tasa de muerte calculada de las células infectadas durante el tratamiento con interferón está inversamente relacionada con la viremia: los

pacientes con la tasa de muerte más rápida de los hepatocitos infectados son los que tienen más probabilidades de conseguir que el RNA del HCV sea indetectable a los tres meses; el conseguir este objetivo no supone que la respuesta posterior vaya a mantenerse. Por tanto, para conseguir un aclaramiento rápido del virus del suero y del hígado se ha invocado el *tratamiento de inducción con dosis altas*. Sin embargo, en la práctica esta estrategia no ha conseguido una tasa de respuestas mantenidas más elevada.

Tratamiento más indicado

Para el tratamiento de la hepatitis C crónica en la actualidad se ha suplantado al interferón ordinario por sus formas "pegiladas" de larga acción, unidas a polietilenglicol (PEG). Los interferones pegilados tienen tiempo de eliminación siete veces más largos que la presentación corriente, es decir, la vida media es mucho más larga y alcanzan concentraciones duraderas, lo cual permite administrar el fármaco una vez por semana y no tres veces. En vez de alcanzar niveles máximos frecuentemente (vinculados con efectos adversos) y mínimos (en que falta el fármaco), que se observan con la administración frecuente de interferón de corta acción, el uso del interferón pegilado permite obtener concentraciones medicamentosas más estables y sostenidas en el transcurso del tiempo. Los estudios originales indicaron que el uso del interferón pegilado solo, una vez por semana, tuvo eficacia del doble (como monoterapia) que su equivalente ordinario, se acercó a la eficacia de éste en combinación con ribavirina, y también fue tolerado más satisfactoriamente, sin que surgieran trombocitopenia y leucopenia más difíciles de corregir, que con el IFN normal. Sin embargo, el tratamiento habitual incluye una combinación de interferón pegilado y ribavirina.

Se cuenta con dos tipos de interferones pegilados, α2b y α2a. En el estudio de registro de la combinación de IFN-α2b pegilado y ribavirina, el mejor régimen resultó ser el de 48 semanas a base de 1.5 μg del fármaco pegilado/kg de peso una vez a la semana, y además 800 mg de ribavirina diariamente. El análisis *post hoc* sugirió que hubiera sido más eficaz usar dosis de ribavirina basadas en el peso y no la dosis fija de 800 mg en el estudio. El primer estudio para registro de la combinación de INF-α2a pegilado y ribavirina como el mejor régimen, incluyó 48 semanas a base de 180 μg de IFN pegilado y además 1 000 mg de ribavirina, para pacientes que pesaban menos de 75 kg (hasta 1 200 mg para personas que pesaban 75 kg o más). En los dos estudios se notificaron respuestas virológicas sostenidas, de 54 y 56%, respectivamente; otro estudio ulterior de IFN-α2a pegilado y ribavirina indicó que en el caso de sujetos con genotipos 2 y 3 bastó que el tratamiento se hiciera durante seis meses y que la dosis de ribavirina fuera de 800 mg. En los tres estudios, en el caso de pacientes en el componente de tratamiento óptimo los índices de respuesta sostenida de individuos con genotipo 1 fueron de 42 a 51%, y para pacientes con genotipos 2 y 3, de 76 a 82 por ciento.

En los estudios iniciales de registro de la combinación de IFN pegilado y ribavirina, ambos regímenes combinados se compararon con el de interferón α2b normal y ribavirina. Los efectos adversos del régimen por combinación (IFN-α2b pegilado) fueron similares a los obtenidos con el

régimen combinado con interferón normal; sin embargo, cuando se comparó la combinación del régimen de IFN-α2a pegilado con el de IFN-α2b normal en combinación, fueron menos frecuentes los síntomas similares a gripe y la depresión en el grupo que recibió la combinación con IFN pegilado. Los dos regímenes combinados con dicha forma de interferón no fueron sometidos a comparaciones directas, pero cada uno fue comparado con la combinación de IFN-α2b ordinario y ribavirina; sin embargo, al parecer fue mejor tolerada la combinación de IFN-α2a pegilado y ribavirina. En el cuadro 287-7 se presentan las dosis recomendadas de los dos interferones pegilados y la ribavirina, y otras combinaciones entre ambos tratamientos.

Cuadro 287-7. Comparación de los interferones α2a y α2b pegilados contra la hepatitis C crónica[a]

	PEG-IFN-α2b	***PEG-IFN-α2a***
Tamaño de PEG	12 kDa lineal	49 kDa ramificado
Vida media terminal media	40 h	80 h
Media de eliminación	94 ml/h/kg de peso	22 ml/h/kg de peso
Monoterapia con la mejor dosis	1.0 μg/kg (basado en peso)	180 μg
Terapia por combinación con la mejor dosis	1.5 μg/kg (basado en peso)	180 μg
Almacenamiento	Temperatura ambiente	Refrigeración
Ribavirina		
Genotipo 1	800 mg[b]	1 000-1 200 mg[c]
Genotipo 2/3	800 mg	800 mg
Duración de la terapia		
Genotipo 1	48 semanas	48 semanas
Genotipo 2/3	48 semanas[d]	24 semanas
Eficacia de la combinación terapéutica	54%	56%
Genotipo 1	42%	46-51%
Genotipo 2/3	82%	76-78%
Efectos adversos de interferón pegilado-ribavirina en comparación con interferón normal-ribavirina[e]		
Fiebre	46 en comparación con 33%	43 en comparación con 56%
Mialgias	56 en comparación con 50%	42 en comparación con 50%
Calosfríos	48 en comparación con 41%	24 en comparación con 35%
Depresión	31 en comparación con 34%	22 en comparación con 30%
Irritabilidad	35 en comparación con 34%	24 en comparación con 28%

[a] Estas comparaciones se basaron en datos de cada fármaco estudiado individualmente en comparación con otros regímenes en estudios para registro; no se basaron en "comparaciones directas" entre los dos fármacos, y las poblaciones en estudio no fueron totalmente análogas, por lo cual hay que interpretar con cautela las ventajas y desventajas relativas de tales fármacos.

[b] En el estudio para registro que incluyó IFN-α2b pegilado y ribavirina, el régimen óptimo comprendió 1.5 μg de IFN pegilado y 800 mg de ribavirina; sin embargo, el análisis *post hoc* del estudio y datos de otras investigaciones sugieren que podrían ser mejores 1 000 mg (para pacientes que pesan menos de 75 kg) a 1 200 mg (para pacientes que pesan 75 kg o más) de ribavirina, sin duda para el genotipo 1, y muchos clínicos administran dosis todavía más altas de dicho antivírico.

[c] 1 000 mg para pacientes que pesan menos de 75 kg; 1 200 mg para pacientes que pesan 75 kg o más.

[d] En el estudio para registro de la combinación de IFN-α2b pegilado y ribavirina, todos los pacientes fueron tratados durante 48 semanas; sin embargo, los datos de otros estudios de IFN normal y otros IFN pegilados sugieren que deben bastar 24 semanas para individuos con los genotipos 2 y 3.

[e] Estas comparaciones señalan la frecuencia (en los estudios para registro) de los efectos adversos señalados en el cuadro para el IFN pegilado respectivo más ribavirina, en comparación con los efectos adversos mencionados en los grupos de comparación que recibieron IFN-α2b normal y ribavirina. Como ya se dijo, las comparaciones no representan estudios "directos" de los dos interferones pegilados.

Nota: PEG, polietilenglicol; IFN, interferón.

Salvo que esté contraindicada la ribavirina (véase antes), el ciclo recomendado de terapéutica comprende la combinación de IFN pegilado y ribavirina (24 semanas en los genotipos 2 y 3 y 48 semanas en lo que toca al genotipo 1). Medir los valores cuantitativos de RNA de HCV a las 12 semanas es útil para orientar el tratamiento; si para esa fecha no se ha logrado una disminución de 2 log del RNA de HCV, son muy escasas las posibilidades de una respuesta virológica sostenida. Si el objetivo es lograr esta respuesta, el que no se logre la disminución de 2 log de RNA de HCV a las 12 semanas puede tomarse como señal para interrumpir el tratamiento, en especial en personas que no toleran satisfactoriamente los fármacos. Como cabe pensar, aun algunos enfermos pueden lograr beneficio histológico sin que se obtenga una respuesta virológica, y algunos clínicos se deciden por continuar el tratamiento incluso sin que a las 12 semanas haya disminuido 2 log el RNA de HCV. Están en marcha estudios para dilucidar si, incluso en ausencia de una respuesta virológica, la terapia de sostén con interferón pegilado lentifica la evolución histológica y clínica de la hepatitis C.

Indicaciones para el tratamiento con antivíricos

Los sujetos con hepatitis C crónica que muestran valores altos de ALT, RNA de HCV detectable y hepatitis crónica de grado y estadio al menos moderados (fibrosis portal o confluente) son candidatos para recibir antivíricos, como la combinación de IFN pegilado y ribavirina, salvo que este último fármaco esté contraindicado (cuadro 287-8). Se ha demostrado que el empleo de IFN prolonga la supervivencia, en particular la que está libre de complicaciones, y que lentifica la evolución de la fibrosis. Es importante identificar el genotipo de HCV antes del tratamiento, pues gracias a él se conocerá la duración de la terapéutica, que es de un año (48 semanas) en sujetos

con el genotipo 1 y seis meses (24 semanas) en los que tienen los genotipos 2 y 3. Como ya se dijo, el que no disminuya 2 log el RNA de HCV en la semana 12 ("respuesta virológica temprana") es un elemento de gran peso que merma la posibilidad de obtener una respuesta virológica sostenida incluso si se continúa el tratamiento el resto del año planeado; por tal razón, se recomienda sistemáticamente medir el RNA de HCV en la primera sesión y a las 12 semanas, en especial en sujetos con genotipo 1. El consenso de expertos señala interrumpir el tratamiento si no se logra la respuesta virológica temprana; sin embargo, puede obtenerse algún beneficio histológico incluso sin que se produzca la respuesta virológica. Además, si las investigaciones actuales demuestran que la terapia de sostén lentifica la evolución de la hepatitis C crónica, podrá identificarse a las personas que no tienen respuesta virológica temprana como candidatas para terapéutica de sostén; hay interés por conocer los resultados de dichos estudios. Los índices de respuesta son menores en individuos con algunas variables previas al tratamiento, pero la selección para recibirlo no debe basarse en síntomas, genotipo, valor de RNA de HCV, mecanismo de contagio de la hepatitis C o fibrosis hepática avanzada. Los cirróticos pueden reaccionar aún, y no debe descartárseles como candidatos al tratamiento.

Cuadro 287-8. Indicaciones y recomendaciones para usar antivíricos contra la hepatitis C crónica

INDICACIONES COMUNES PARA EMPRENDER Tratamiento
Mayor actividad de ALT
Fibrosis portal-en puentes o hepatitis moderada o intensa en la biopsia de hígado
RNA de HCV detectable
RECOMENDACIÓN PARA REPETIR EL Tratamiento
Personas que recaen después de un ciclo previo de monoterapia con IFN normal o combinación de IFN normal-ribavirina
Ciclo de IFN pegilado y ribavirina
Personas que no mejoraron con un ciclo anterior de monoterapia a base de IFN normal o una combinación de IFN normal-ribavirina
Un ciclo de IFN pegilado y ribavirina (mayor probabilidad de lograr una respuesta virológica sostenida en sujetos de raza blanca que no habían recibido ribavirina, con baja concentración inicial de RNA de HCV, disminución sustancial en dicho RNA durante la terapia previa, genotipos 2 y 3 y sin disminución en la dosis de ribavirina
NO SE RECOMIENDA SISTEMÁTICAMENTE ADMINISTRAR ANTIVIRALES, PERO LAS DECISIONES TERAPÉUTICAS SE HACEN SOBRE BASES INDIVIDUALES
Niños (menores de 18 años)
Personas mayores de 60 años
Valor normal de ALT
Hepatitis leve en la biopsia de hígado

Cirrosis compensada
Individuos con infección por VIH y recuento normal de linfocitos CD4+
RECOMENDACIÓN DE Tratamiento DE SOSTÉN POR LARGO TIEMPO
Vasculitis cutánea y glomerulonefritis que acompañan a hepatitis C crónica
Tratamiento A LARGO PLAZO DE SOSTÉN EN FASE DE EVALUACIÓN EN ESTUDIOS EN SERES HUMANOS
Personas que recaen
Personas que no mejoran
NO SE RECOMIENDA Tratamiento ANTIVIRAL
Cirrosis descompensada
REGÍMENES TERAPÉUTICOS
Tratamiento de primera línea: aplicación subcutánea de IFN pegilado una vez a la semana e ingestión diaria de ribavirina
1. Genotipo 1 de HCV: 48 semanas de tratamiento
IFN-α2a pegilado, 180 μg, y ribavirina 1 000 mg/día (para quienes pesan menos de 75 kg) hasta 1 200 mg/día (para quienes pesan 75 kg o más) *o*
IFN-α2b pegilado, 1.5 μg/kg, y ribavirina, 800 mg/día (aunque son mayores, las dosis de ribavirina basadas en peso anteriores son preferidas por muchos autores)
2. Genotipos 2 y 3 de HCV: 24 semanas de tratamiento
IFN-α2a pegilado, 180 μg, y ribavirina, 800 mg/día *o*
IFN-α2b pegilado, 1.5 μg/kg, y ribavirina, 800 mg/día
Régimen alternativo: aplicación subcutánea de IFN pegilado (α2a, 180 μg o α2b, 1.0 μg/kg) una vez a la semana (preferentemente para individuos en quienes está contraindicada la ribavirina o no la toleran) durante 24 semanas (genotipos 2 y 3) o 48 semanas (genotipo 1)
FACTORES VINCULADOS CON UNA MENOR REACTIVIDAD
Fibrosis avanzada (p. ej., cirrosis)
Enfermedad de larga duración
Genotipo 1
Gran número de partículas de RNA de HCV (más de dos millones de copias/ml)
Gran diversidad de cuasiespecies de HCV
Inmunodepresión
Etnia afroestadounidense
Obesidad
Menor cumplimiento terapéutico (dosis menores de los fármacos y acortamiento de la duración de la terapia)

Nota: ALT, aminotransferasa de alanina; HCV, virus de hepatitis C; IFN, interferón.

Los individuos que han sufrido recidiva después de un ciclo de monoterapia a base de interferón solo son candidatos para repetir el tratamiento con el fármaco pegilado y ribavirina. En las personas que no han mejorado con un ciclo previo de interferón solo, la repetición del tratamiento con el interferón solo o combinado con ribavirina probablemente no logre la respuesta virológica sostenida; sin embargo, podría ser provechoso intentar un lapso de prueba de interferón pegilado y ribavirina. En dichas situaciones se observan a veces respuestas virológicas de final de tratamiento, incluso de 40%, pero en menos de 20% de los enfermos se obtiene como punto final la respuesta virológica sostenida. Tal respuesta a la repetición del tratamiento en personas que no reaccionaron es más frecuente en sujetos que no recibieron ribavirina en el pasado, en quienes tienen genotipos 2 y 3 y en pacientes con valores bajos de RNA de HCV antes del tratamiento, pero es menos frecuente en afroestadounidenses, en personas que no mostraron una disminución sustancial de RNA de HCV en el ciclo previo de tratamiento y en individuos que necesitaron disminuciones de la dosis de ribavirina.

El tratamiento temprano está indicado en personas con hepatitis C aguda (cap. 285). En sujetos con valores de ALT persistentemente normales o casi normales, los estudios de vigilancia a largo plazo han indicado la ausencia de progresión histológica, lo que también se observa en individuos con hepatitis C histológicamente leve; sin embargo, en los sujetos con ALT normal y dicha forma leve de hepatitis la reacción fue igual de satisfactoria que en los enfermos con ALT elevado y hepatitis histológicamente más intensa a la combinación de interferón y ribavirina (y, a pesar de que no se ha publicado, quizá a la combinación de IFN pegilado y ribavirina). Por lo expuesto, hay que analizar el tratamiento de dichos enfermos y decidir con base en factores como motivación del paciente, su genotipo, estadio de la fibrosis, edad y cuadros patológicos coexistentes. Antes del tratamiento se recomienda obtener una muestra de hígado para biopsia en casi todos los pacientes, para evaluar desde antes del tratamiento el estadio y la gradación histológicas.

Los individuos con cirrosis compensada pueden mejorar con el tratamiento, aunque la posibilidad de que tengan una respuesta sostenida es menor que en los que no tienen cirrosis. Es punto de controversia saber si en los cirróticos se prolonga la supervivencia después de la terapia satisfactoria con antivíricos. En forma semejante, a pesar de que algunos estudios retrospectivos han sugerido que la administración de antivíricos en cirróticos con hepatitis C crónica disminuye la frecuencia de HCC, la enfermedad menos avanzada en los cirróticos tratados, y no el propio tratamiento, quizá fue el factor que posiblemente explicó la menor frecuencia de dicho carcinoma observado en la cohorte tratada; están en marcha estudios prospectivos para dilucidar ese dilema. Los pacientes con cirrosis descompensada no son candidatos para recibir antivíricos en que el fármaco básico sea el interferón, sino que será mejor someterlos a trasplante de hígado. Después del injerto, la norma es la recurrencia de la hepatitis C, y la evolución del trastorno es más acelerada que en personas inmunocompetentes (cap. 291). En casi todos los pacientes es insatisfactoria la terapéutica actual con IFN pegilado y ribavirina, pero los intentos de llevar al mínimo la inmunodepresión son beneficiosos. La vasculitis cutánea y renal de la crioglobulinemia

mixta esencial asociada al HCV (cap. 285) puede responder al interferón, aunque las respuestas mantenidas son raras después de interrumpir el tratamiento; por tanto, en este grupo se recomienda un tratamiento prolongado y quizá por tiempo indefinido.

Notificaciones aisladas sugieren que los antivíricos pueden ser eficaces en la porfiria cutánea tarda o el liquen plano que acompañan a la hepatitis C. En individuos en que coexisten las infecciones por HCV y VIH se han notificado en personas con recuentos normales de linfocitos T CD4+ respuestas similares a las observadas en otros grupos; también es recomendable la vigilancia cuidadosa en busca de los efectos adversos de la combinación de IFN y ribavirina y de los antirretrovíricos. Los sujetos con el antecedente de consumo de drogas inyectables y alcoholismo pueden ser tratados satisfactoriamente de su hepatitis C crónica, de preferencia junto con programas para combatir esas adicciones.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Hepatitis autoinmunitaria

Definición

La hepatitis autoinmunitaria (anteriormente denominada hepatitis crónica activa autoinmunitaria) es un trastorno crónico caracterizado por necrosis hepatocelular sostenida e inflamación, por lo general con fibrosis, que tiende a evolucionar hacia cirrosis e insuficiencia hepática. Cuando reúne todos los criterios de gravedad, este tipo de hepatitis crónica alcanza una tasa de mortalidad a seis meses de hasta el 40%. La destacada presencia de rasgos extrahepáticos debidos a autoinmunidad, así como las alteraciones seroinmunológicas propias de este trastorno, avalan que en su patogenia intervenga un trastorno autoinmunitario, concepto reflejado en las denominaciones de hepatitis "lupoide", de células plasmáticas o autoinmunitaria. Sin embargo, dado que no en todos los casos existen autoanticuerpos y otros rasgos característicos de autoinmunidad, una denominación más amplia y adecuada para este tipo de hepatitis crónica es la de "idiopática" o criptógena. Merecen esta denominación los casos en que se ha excluido la intervención de virus hepatotropos, alteraciones genético-metabólicas y fármacos hepatotóxicos, y probablemente dentro de ella queda incluida también una gama de enfermedades hepáticas heterogéneas de causa desconocida, algunas de las cuales muestran rasgos característicos de autoinmunidad.

Inmunopatogenia

Los datos disponibles sugieren que la lesión hepática progresiva de los pacientes con hepatitis idiopática-autoinmunitaria es consecuencia de un ataque inmunitario celular contra las células hepáticas; con toda probabilidad, la predisposición a la autoinmunidad se hereda, mientras que la especificidad hepática de este trastorno es desencadenada por factores ambientales (p. ej., químicos o víricos). En este sentido, se han comunicado casos de pacientes en que episodios de hepatitis A aguda o B aparentemente benignos desembocaron en una hepatitis autoinmunitaria, quizá a causa de una vulnerabilidad o predisposición genética. Las pruebas que apoyan que este tipo de hepatitis tiene una patogenia autoinmunitaria son los siguientes: 1) las lesiones histopatológicas hepáticas están constituidas sobre todo por células T citotóxicas y células plasmáticas; 2) son frecuentes los autoanticuerpos circulantes (antinucleares, antifibra lisa, antitiroideos, etc.; véase más adelante), el factor reumatoide y la hiperglobulinemia; 3) la frecuencia de otras enfermedades autoinmunitarias (como tiroiditis, artritis reumatoide, anemia hemolítica autoinmunitaria, colitis ulcerosa, glomerulonefritis proliferativa, diabetes mellitus juvenil

y síndrome de Sjögren) es mayor en los pacientes con hepatitis autoinmunitaria y en sus familiares; 4) en los enfermos con hepatitis autoinmunitaria son frecuentes determinados haplotipos de histocompatibilidad asociados con enfermedades autoinmunitarias, como antígeno leucocítico humano (*human leukocyte antigen*, HLA) B1, B8, DR3 y DR4 y 5) este tipo de hepatitis crónica responde al tratamiento con glucocorticoides e inmunodepresores, que es eficaz en numerosos trastornos autoinmunitarios.

En la patogenia de la hepatitis autoinmunitaria al parecer son importantes los mecanismos de inmunidad celular. Estudios *in vitro* han sugerido que, en los pacientes con esta enfermedad, los linfocitos se sensibilizan frente a proteínas de la membrana de los hepatocitos y destruyen las células hepáticas. También podrían influir determinadas alteraciones de la inmunorregulación de los linfocitos citotóxicos (alteraciones de las influencias supresoras de las células). Los estudios sobre la predisposición genética a la hepatitis autoinmunitaria han demostrado que existen determinados haplotipos que se asocian con este trastorno, como ya se mencionó. No están bien definidos los factores desencadenantes concretos, las influencias genéticas, ni los mecanismos citotóxicos e inmunorreguladores implicados en este tipo de lesión hepática.

La observación de una elevada prevalencia de autoanticuerpos circulantes en los pacientes con hepatitis crónica ha abierto algunas interrogantes sobre la patogenia de esta enfermedad. Entre los anticuerpos detectados en estos pacientes figuran los dirigidos contra los núcleos [los denominados anticuerpos antinucleares (ANA), generalmente con un patrón homogéneo] y el músculo liso (denominados anticuerpos antifibra lisa, dirigidos contra la actina), los anti-LKM (véase más adelante), los anticuerpos contra el "antígeno hepático soluble" (dirigidos contra un miembro de la familia de genes de la transferasa de glutatión S), así como los anticuerpos contra el receptor de asialoglucoproteína específico del hígado (o "lectina hepática") y contra otras proteínas de la membrana hepatocítica. Aunque algunos de estos anticuerpos son marcadores diagnósticos útiles, su participación en la patogenia de la hepatitis autoinmunitaria no está establecida.

Se ha comprobado que los mecanismos de inmunidad humoral intervienen en la génesis de las manifestaciones extrahepáticas de la hepatitis autoinmunitaria-idiopática. Las artralgias, artritis, vasculitis cutáneas y glomerulonefritis que ocurren en los pacientes con hepatitis autoinmunitaria parecen mediadas por el depósito de inmunocomplejos circulantes en los vasos del tejido afectado, seguido por activación del complemento, inflamación y lesión tisular (hística). Mientras que en la hepatitis vírica aguda y crónica se pueden identificar complejos víricos antígeno-anticuerpo específicos, en la hepatitis autoinmunitaria no se ha establecido la naturaleza de los inmunocomplejos.

Muchas de las *manifestaciones clínicas* de la hepatitis autoinmunitaria son similares a las descritas en la hepatitis vírica crónica. El comienzo de la enfermedad puede ser gradual o brusco; la enfermedad puede comportarse inicialmente como una hepatitis aguda y ser confundida con ella, y no es raro recoger una historia de brotes recurrentes que habían sido calificados de hepatitis aguda. Un subgrupo de pacientes con hepatitis autoinmunitaria tiene rasgos diferentes. Estos pacientes

suelen ser mujeres jóvenes o de edad madura con hiperglobulinemia intensa y un título elevado de ANA circulantes. Éste es el grupo con fenómeno LE positivo (hepatitis inicialmente denominada "lupoide") en el que son frecuentes otras manifestaciones de autoinmunidad. Son síntomas habituales astenia, malestar general, anorexia, amenorrea, acné, artralgias e ictericia. A veces se presentan artritis, erupciones maculopapulosas (como vasculitis cutáneas), eritema nudoso, colitis, pleuritis, pericarditis, anemia, hiperazoemia y síndrome seco (queratoconjuntivitis, xerostomía). En algunos casos, la causa que lleva inicialmente al paciente a solicitar atención médica es una complicación de la cirrosis, como ascitis o edema (asociado con hipoalbuminemia), encefalopatía, hiperesplenismo, coagulopatía o varices sangrantes.

La evolución de la hepatitis autoinmunitaria es variable. En los pacientes con enfermedad leve o con lesiones histológicas limitadas (p. ej., necrosis en sacabocados sin puentes), la evolución hacia la cirrosis es poco habitual. En aquellos pacientes afectados por una hepatitis autoinmunitaria sintomática y grave (concentraciones de aminotransferasas 10 veces más elevadas de lo normal; hiperglobulinemia marcada; lesiones histológicas "agresivas", como necrosis en puentes, colapso multilobulillar o cirrosis), la mortalidad a los seis meses sin tratamiento puede alcanzar el 40%. Este grado de gravedad sólo se da en 20% de los casos; la evolución de la enfermedad leve es variable, a veces acentuada por remisiones y exacerbaciones espontáneas. Entre los signos que implican un mal pronóstico figuran la presencia de colapso multilobulillar cuando se efectúa el diagnóstico y que no descienda la bilirrubina al cabo de dos semanas de tratamiento. La muerte puede deberse a insuficiencia hepática, coma hepático, otras complicaciones de la cirrosis (p. ej., hemorragia por varices esofágicas) o a una infección intercurrente. En los pacientes con cirrosis ya establecida, el carcinoma hepatocelular puede constituir una complicación tardía (cap. 78).

Los *datos de laboratorio* de la hepatitis autoinmunitaria son similares a los que se observan en la hepatitis vírica crónica. Las determinaciones de la bioquímica hepática están siempre alteradas, pero no guardan relación con la gravedad clínica o los datos histopatológicos de cada caso concreto. Muchos pacientes con hepatitis autoinmunitaria tienen resultados normales de la bilirrubina sérica, la fosfatasa alcalina y las gammaglobulinas, con sólo elevaciones mínimas de las aminotransferasas. Las concentraciones de AST y ALT en suero están elevadas y oscilan entre 100 y 1 000 U. En los casos graves, la bilirrubina sérica está moderadamente elevada [51 a 171 μmol/L (3 a 10 mg/100 ml)]. En los pacientes con enfermedad muy activa o avanzada aparece hipoalbuminemia. La concentración sérica de fosfatasa alcalina puede estar ligeramente elevada o ser casi normal. En un pequeño porcentaje de pacientes se producen elevaciones notables de la actividad de la fosfatasa alcalina; en estos pacientes, los datos clínicos y de laboratorio se superponen con los de la cirrosis biliar primaria (cap. 289). El tiempo de protrombina con frecuencia está elevado, en especial en las fases avanzadas o activas de la enfermedad.

La hipergammaglobulinemia (>2.5 g/100 ml) es frecuente en la hepatitis autoinmunitaria, lo mismo que el factor reumatoide y, como ya se dijo, también lo son los autoanticuerpos circulantes. Los más característicos son los ANA, con un patrón de tinción homogéneo. Los anticuerpos antimúsculo

liso son menos específicos, pues se detectan con frecuencia en la hepatitis vírica crónica. Debido a las elevadas concentraciones de gammaglobulinas que se alcanzan en la sangre de algunos pacientes con hepatitis autoinmunitaria, éstas pueden reaccionar inespecíficamente con los inmunoanálisis en fase sólida para detectar anticuerpos víricos. Esto ha ocurrido sobre todo en los análisis de anticuerpos contra el virus de la hepatitis C, como ya se señaló. En la práctica, los estudios de autoanticuerpos en la hepatitis autoinmunitaria han permitido identificar nuevos tipos de ésta. La *hepatitis autoinmunitaria de tipo I* es el síndrome clásico en las mujeres jóvenes, y se acompaña de hiperglobulinemia marcada, rasgos lupoides y ANA circulantes. La *hepatitis autoinmunitaria de tipo II*, que con frecuencia afecta a niños y que es más frecuente en poblaciones de origen mediterráneo, no se asocia con ANA, sino con anti-LKM. En realidad, los anti-LKM representan un grupo heterogéneo de anticuerpos. En la hepatitis autoinmunitaria de tipo II el anticuerpo es el anti-LKM1, dirigido contra el citocromo P450 IID6. Este anti-LKM es el mismo que se detecta en algunos pacientes con hepatitis C crónica. Los anti-LKM2 se detectan en las hepatitis inducidas por fármacos, y los anti-LKM3, en los pacientes con hepatitis D crónica. La hepatitis autoinmunitaria de tipo II ha sido subdividida por algunos expertos en dos categorías, una más típicamente autoinmunitaria y otra relacionada con la hepatitis vírica C. La hepatitis autoinmunitaria de tipo IIa se considera genuinamente autoinmunitaria, ocurre con mayor frecuencia en mujeres jóvenes, se acompaña de hiperglobulinemia, muestra anti-LKM1 en títulos elevados, responde al tratamiento con glucocorticoides y se observa con frecuencia en Europa occidental y el Reino Unido. La hepatitis autoinmunitaria de tipo IIb se asocia a infección por el virus de la hepatitis C, tiende a afectar a varones mayores, se acompaña de concentraciones normales de inmunoglobulinas y de títulos bajos de anti-LKM1, responde al interferón y aparece sobre todo en países mediterráneos. Además, se ha identificado otro tipo de hepatitis autoinmunitaria, la *hepatitis autoinmunitaria de tipo III.* Estos enfermos no presentan ANA ni anti-LKM1, pero tienen anticuerpos circulantes contra el antígeno soluble del hígado, dirigidos contra las citoqueratinas citoplásmicas 8 y 18 del hepatocito. La mayor parte de estos casos se dan en mujeres, y sus manifestaciones clínicas son similares a las de la hepatitis autoinmunitaria de tipo I.

Las anormalidades en el estudio histopatológico del hígado en la biopsia son similares a las descritas en la hepatitis vírica crónica. Se detecta un infiltrado a base de mononucleares que expande la tríada portal y que va más allá de la lámina de los hepatocitos periportales hasta penetrar en el parénquima (la llamada "hepatitis de interfaz" o "necrosis segmentaria"), y en la hepatitis autoinmunitaria puede incluir la presencia de plasmacitos. La actividad necroinflamatoria es el signo que caracteriza al parénquima lobulillar, y las pruebas de regeneración hepatocelular se reflejan en la formación de "rosetas", el engrosamiento de láminas de hepatocitos, y los "seudolobulillos" regenerativos. Es frecuente observar fibrosis del tabique y "confluente" y cirrosis. Pocas veces se identifica lesión de conductos biliares y granulomas; sin embargo, un subgrupo de enfermos de hepatitis autoinmunitaria tiene signos histológicos, bioquímicos y serológicos que se superponen con los de la cirrosis biliar primaria (cap. 289).

Criterios diagnósticos

Un grupo internacional ha sugerido un conjunto de criterios para corroborar el diagnóstico de hepatitis autoinmunitaria. La exclusión de hepatopatía causada por trastornos genéticos, hepatitis vírica, efectos tóxicos de fármacos en el hígado y alcoholismo, se vincula con criterios de diagnóstico "incluyentes" como hiperglobulinemia, autoanticuerpos y signos histológicos característicos. Dicho grupo internacional también ha sugerido un sistema "integral" de cuantificación diagnóstica, que si bien raras veces se necesita en casos típicos, puede ser útil cuando estos rasgos típicos no están presentes. Los factores que inclinan la balanza en pro del diagnóstico incluyen género femenino; elevación predominante de aminotransferasas; presencia y nivel de elevaciones de globulinas; presencia de autoanticuerpos antinucleares, contra músculo de fibra lisa y LKM1; coexistencia con otras enfermedades autoinmunitarias; signos histológicos característicos (hepatitis de interfaz, plasmacitos y rosetas); marcadores de HLA DR3 o DR4 y respuesta al tratamiento (véase más adelante). Entre los elementos que no confirman el diagnóstico están elevación predominante de la fosfatasa alcalina, anticuerpos antimitocondriales, marcadores de hepatitis vírica, antecedente del consumo de fármacos hepatotóxicos o exceso de bebidas alcohólicas; cambios biliares histológicos o algunos signos histológicos atípicos como infiltración grasa, sobrecarga de hierro e inclusiones víricas.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Tratamiento

La base del tratamiento de la hepatitis autoinmunitaria o idiopática (no vírica) son los glucocorticoides. Varios ensayos clínicos han demostrado que este tratamiento induce una mejoría sintomática, clínica, bioquímica e histológica, y prolonga la supervivencia. En 80% de los pacientes cabe esperar una respuesta terapéutica. Por desgracia, la terapéutica no evita la evolución final hasta la cirrosis; pero se han señalado casos de reversión de la fibrosis y la cirrosis en individuos que reaccionan y mejoran con el tratamiento. Aunque algunos expertos han recomendado utilizar prednisolona, el metabolito hepático de la prednisona, esta última es igualmente eficaz y es la preferida por la mayoría de los autores. El tratamiento puede iniciarse con 20 mg/día, pero en Estados Unidos el esquema más común consiste en una dosis inicial de 60 mg/día. Esta dosis se va reduciendo gradualmente a lo largo de un mes hasta conseguir una dosis de mantenimiento de 20 mg/día. Un enfoque alternativo pero igualmente eficaz es comenzar con la mitad de la dosis de prednisona (30 mg/día) asociada con azatioprina (50 mg/día). Manteniendo la azatioprina en 50 mg/día se reduce la prednisona a lo largo de un mes hasta dejarla en una dosis de mantenimiento de 10 mg/día. La ventaja de este esquema combinado es la reducción, a lo largo de los 18 meses previstos de tratamiento, de la incidencia de las graves complicaciones del tratamiento esteroideo (que en ocasiones ponen en peligro la vida) del 66 a menos del 20% de los casos. Sin embargo, la azatioprina sola no induce la remisión, ni tampoco el tratamiento con esteroides en días alternos. Se ha demostrado eficacia del tratamiento contra la hepatitis autoinmunitaria grave (AST ≥10 veces el límite superior de lo normal o ≥5 veces o más el límite superior de lo normal junto con una cifra de globulina sérica ≥2 veces lo normal; necrosis en puentes o multilobulillar en la biopsia de hígado; presencia de síntomas), pero no está indicada en las formas leves de hepatitis crónica (las llamadas antes hepatitis persistente o lobulillar crónica) y no se ha definido la eficacia de la terapia en hepatitis autoinmunitaria leve o asintomática.

La mejoría de la astenia, la anorexia, el malestar general y la ictericia suele resultar evidente al cabo de pocos días o semanas de iniciado el tratamiento; la mejoría bioquímica se produce a lo largo de unas semanas o meses, con disminución de las concentraciones séricas de bilirrubina y de gammaglobulinas, e incremento de la albúmina sérica. Las concentraciones séricas de aminotransferasas suelen disminuir pronto, pero el descenso aislado de AST o ALT no parece un indicio fiable de recuperación en un paciente específico; la mejoría histológica, caracterizada por disminución del infiltrado mononuclear y de la necrosis hepatocelular, puede tardar de seis a 24

meses en producirse. Sin embargo, las concentraciones de aminotransferasas, interpretadas con precaución, son indicadores válidos del grado de actividad de la enfermedad, y muchos autores *desaconsejan* la práctica seriada de biopsias hepáticas para confirmar el éxito del tratamiento, modificarlo o suspenderlo. El tratamiento debe durar al menos 12 a 18 meses. Tras reducirlo gradualmente hasta su suspensión, la probabilidad de una recaída asciende, como mínimo, al 50%, incluso aunque la histología hepática haya mejorado hasta mostrar sólo hepatitis crónica leve, y la mayoría de los pacientes precisa un tratamiento de mantenimiento indefinido. La administración aislada de azatioprina (2 mg/kg de peso corporal al día) tras suspender el tratamiento con prednisona puede reducir la frecuencia de las recaídas.

En pacientes refractarios a medidas médicas, se intentará intensificar el tratamiento con altas dosis de glucocorticoides como monoterapia (60 mg/día) o combinados (30 mg/día), más dosis altas de azatioprina (150 mg/día). Después de un mes se puede disminuir 10 mg por mes las dosis de prednisona y 50 mg por mes las de azatioprina hasta llegar a las dosis de sostén ordinarias finales. Las personas que no mejoran con dicho régimen pueden ser tratadas con ciclosporina, tacrolimo o mofetil de micofenolato; sin embargo, hasta la fecha sólo señalamientos escasos y esporádicos aportan datos en pro de tales métodos. Al ser ineficaces las medidas médicas o si la hepatitis crónica evoluciona y llega a la cirrosis y se acompaña de complicaciones potencialmente letales propias de la descompensación hepática, el único recurso es el trasplante de hígado (cap. 291). En gran parte de las experiencias publicadas rara vez reaparece la hepatitis autoinmunitaria en el hígado injertado, pero según otros se observa hasta en 33% de quienes reciben dicha glándula.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Diagnóstico diferencial

En sus fases iniciales, la hepatitis crónica puede parecerse a una *hepatitis vírica aguda* típica. Sin un estudio histológico no es fácil diferenciar tan sólo por los criterios clínicos o analíticos una hepatitis crónica grave de otra forma más leve. En la adolescencia, la *enfermedad de Wilson* puede manifestarse con los rasgos propios de una hepatitis crónica mucho antes de que aparezcan las manifestaciones de la alteración neurológica y antes de que se originen los anillos de Kayser-Fleischer; en este grupo de edad, las determinaciones de ceruloplasmina en suero y de cobre en suero y orina, junto con la medición de la concentración hepática de cobre, servirán para establecer correctamente el diagnóstico. La *cirrosis posnecrótica* o *criptógena* y la *cirrosis biliar primaria* comparten rasgos clínicos con la hepatitis autoinmunitaria; el estudio bioquímico, serológico e histológico suele bastar para distinguir estos procesos de la hepatitis autoinmunitaria. Por supuesto, la diferenciación entre hepatitis crónica autoinmunitaria ("idiopática") y vírica no siempre es sencilla, en especial cuando se detectan anticuerpos antivíricos en pacientes con enfermedad autoinmunitaria o cuando aparecen autoanticuerpos en pacientes con enfermedad vírica. Por último, la existencia de alteraciones extrahepáticas, como artritis, vasculitis cutánea o pleuritis (por no mencionar la presencia de autoanticuerpos circulantes) puede originar cierta confusión con *enfermedades reumáticas*, como artritis reumatoide o lupus eritematoso diseminado. La existencia de datos clínicos y bioquímicos de afección necroinflamatoria progresiva del hígado distingue la hepatitis crónica de estas otras enfermedades, que no se acompañan de afección grave del hígado.

Por último, a veces hay superposición de los signos de hepatitis autoinmunitaria con los de trastornos biliares autoinmunitarios como cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria o, incluso en casos más raros, colangitis autoinmunitaria sin presencia de anticuerpos antimitocondriales. Los síndromes de "superposición" mencionados son difíciles de clasificar, y a menudo el factor diferenciador que permite confirmar el diagnóstico es su reacción al tratamiento.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

McGraw-Hill Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Alter HJ, Seeff LB: Recovery, persistence, and sequelae in hepatitis C virus infection: A perspective on long-term outcome. Semin Liver Dis 20:17, 2000 [PMID: 10895429]

Boni C et al: Lamivudine treatment can restore T cell responsiveness in chronic hepatitis B. J Clin Invest 102:968, 1998 [PMID: 9727065]

Brunt EM: Grading and staging the histopathological lesions of chronic hepatitis: The Knodell histology activity index and beyond. Hepatology 31:241, 2000 [PMID: 10613753]

Consensus Statement: EASL International Consensus Conference on Hepatitis C. J Hepatol 30:956, 1999

Czaja AJ, Freese DK: Diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis. Hepatology 36:479, 2002 [PMID: 12143059]

Dienstag JL et al: Histologic outcome during long-term lamivudine therapy. Gastroenterology 124:105, 2003 [PMID: 12512035]

Dienstag JL et al: Lamivudine as initial treatment for chronic hepatitis B in the United States. N Engl J Med 341:1256, 1999 [PMID: 10528035]

Esteban R (guest ed): Advancing HBV therapy to overcome treatment challenges. Semin Liver Dis 22 (Suppl 1):1, 2002

Farci P et al: Treatment of chronic hepatitis D with interferon alfa-2a. N Engl J Med 330:88, 1994 [PMID: 8259188]

Fattovich G et al: Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: A retrospective follow-up study of 384 patients. Gastroenterology 112:463, 1997 [PMID: 9024300]

Fried MV et al: Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. N Engl J Med 347:975, 2002 [PMID: 12324553]

Ghany MG et al: Progression of fibrosis in chronic hepatitis C. Gastroenterology 124:97, 2003 [PMID: 12512034]

Hadziyannis SJ et al: Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. N Engl J Med 348:800, 2003 [PMID: 12606734]

Johnson PJ et al: Azathioprine for long-term maintenance of remission in autoimmune hepatitis. N Engl J Med 333:958, 1995 [PMID: 7666914]

Kenny-Walsh E et al: Clinical outcomes after hepatitis C infection from contaminated anti-D immune globulin. N Engl J Med 340:1228, 1999 [PMID: 10210705]

Lai C-L et al: A one-year trial of lamivudine for chronic hepatitis B. N Engl J Med 339:61, 1998 [PMID: 9654535]

Lau DT-Y et al: Long-term follow up of patients with chronic hepatitis B treated with interferon alfa. Gastroenterology 113:1660, 1997 [PMID: 9352870]

Lin S-M et al: Long-term beneficial effect of interferon therapy in patients with chronic hepatitis B virus infection. Hepatology 29:971, 1999 [PMID: 10051505]

Lok ASF, McMahon BJ et al: Management of hepatitis B: 2000—Summary of a workshop. Gastroenterology 120:1828, 2001 [PMID: 11375963]

Lok ASF, McMahon BJ: Chronic hepatitis B. Hepatology 34:1225, 2001 [PMID: 11732013]

Manns MP (guest ed): Autoimmune hepatitis. Semin Liver Dis 22:1, 2002

Manns MP, Strassburg CP et al: Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: A randomised trial. Lancet 358:958, 2001 [PMID: 11583749]

Manns MP, Strassburg CP: Autoimmune hepatitis: Clinical challenges. Gastroenterology 120:1502, 2001 [PMID: 11313321]

Marcellin P et al: Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. N Engl J Med 348:808, 2003 [PMID: 12606735]

Marcellin P et al: Long-term histologic improvement and loss of detectable intrahepatic HCV RNA in patients with chronic hepatitis C and sustained response to interferon alpha therapy. Ann Intern Med 127:875, 1997 [PMID: 9382365]

McHutchison JG et al: Adherence to combination therapy enhances sustained response in genotype-1-infected patients with chronic hepatitis C. Gastroenterology 123:1061, 2002 [PMID: 12360468]

McHutchison JG et al: Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. N Engl J Med 339:1485, 1998 [PMID: 9819446]

National Digestive Diseases Information Clearinghouse: *Chronic Hepatitis C: Current Disease Management*. NIH Publication No. 02-4230, 2002 (http://digestive.niddk.nih.gov/ddiseases/pubs/chronichepc/)

National Institutes of Health Consensus Development Conference: Management of hepatitis C. Hepatology 26(Suppl 1):1S, 1997

National Institutes of Health Consensus Development Conference: Management of hepatitis C. Hepatology 36(Suppl 1):1S, 2002

Neumann AU et al: Hepatitis C viral dynamics in vivo and the antiviral efficacy of interferon-α therapy. Science 282:103, 1998 [PMID: 9756471]

Niederau C et al: Long-term follow-up of HBeAg-positive patients treated with interferon alfa for chronic hepatitis B. N Engl J Med 334:1422, 1996 [PMID: 8618580]

Niederau C et al: Prognosis of chronic hepatitis C: Results of a large, prospective cohort study. Hepatology 28:1687, 1998 [PMID: 9828236]

Papatheodoridis GV, Hadziyannis SJ: Diagnosis and management of pre-core mutant chronic hepatitis B. J Viral Hepatitis 8:311, 2001 [PMID: 11555188]

Poynard T et al: Impact of pegylated interferon alfa-2b and ribavirin on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. Gastroenterology 122:1303, 2002 [PMID: 11984517]

Poynard T et al: Randomized trial of interferon α2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon α2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. Lancet 352:1426, 1998 [PMID: 9807989]

Serfaty L et al: Determinants of outcome of compensated hepatitis C virus-related cirrhosis. Hepatology 27:1435, 1998 [PMID: 9581703]

Sulkowski MS, Thomas DL: Hepatitis C in the HIV-infected person. Ann Intern Med 138:197, 2003 [PMID: 12558359]

Summerskill WHJ et al: Prednisone for chronic active liver disease: Dose titration, standard dose, and combination with azathioprine compared. Gut 16:876, 1975 [PMID: 1104411]

Tassopoulos NC et al: Efficacy of lamivudine in patients with hepatitis B e antigen-negative/hepatitis B virus DNA-positive (precore mutant) chronic hepatitis B. Hepatology 29:889, 1999 [PMID: 10051494]

Wesierska-Gadel J et al: Members of the glutathione S-transferase gene family are antigens in autoimmune hepatitis. Gastroenterology 105:1502, 1998

Yano M et al: The long-term pathological evolution of chronic hepatitis C. Hepatology 23:1334, 1996 [PMID: 8675148]

Yoshida H et al: Interferon therapy prolonged life expectancy among chronic hepatitis C patients. Gastroenterology 123:483, 2002 [PMID: 12145802]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Hepatopatía alcohólica: introducción

La ingestión excesiva y por largo tiempo de bebidas alcohólicas constituye una de las principales causas de hepatopatía en los países occidentales. Los signos patológicos de la hepatopatía alcohólica incluyen tres lesiones importantes que rara vez ocurren de manera aislada: 1) esteatosis hepática (hígado graso); 2) hepatitis alcohólica, y 3) cirrosis. El primero de estos signos aparece en más de 90% de quienes beben intensamente y lo han hecho por largos períodos (crónicos). Un porcentaje mucho menor de estos bebedores evolucionarán hasta presentar hepatitis alcohólica, que se piensa es precursora de la cirrosis. El pronóstico de la hepatopatía alcohólica grave es sombrío; la mortalidad de los sujetos que tienen la hepatitis alcohólica y cirrosis es de alrededor de 60% a los cuatro años. Se considera al alcohol una hepatotoxina directa, pero sólo 10 a 20% de los alcohólicos terminarán por mostrar hepatitis alcohólica. No se ha dilucidado esta paradoja, pero entraña la interacción de factores facilitadores y coexistentes como género (sexo), herencia e inmunidad.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Etiología y patogenia

La cantidad y la duración de la ingesta de alcohol son los factores de riesgo más importantes implicados en el desarrollo de la hepatopatía alcohólica (cuadro 288-1). La participación de tipo de bebida y patrón de consumo es menos clara. El avance hacia la lesión hepática más allá del estadio de hígado graso parece precisar de factores de riesgo adicionales que todavía no están claramente definidos. Las mujeres están más predispuestas a la lesión hepática alcohólica que los varones; desarrollan enfermedad hepática avanzada con un consumo de alcohol sustancialmente menor que los varones. En general, el tiempo que tarda en desarrollarse la enfermedad hepática está directamente relacionado con la cantidad de alcohol consumido. Es útil estimar el consumo de alcohol para entender que una cerveza, 113.6 ml de vino o 28.4 ml de licor con 80% de alcohol contienen todos aproximadamente 12 g de alcohol. El umbral para desarrollar una enfermedad hepática alcohólica grave en los varones es un consumo superior a los 60 a 80 g/día de alcohol durante 10 años, mientras que las mujeres tienen un mayor riesgo de experimentar niveles similares de lesión hepática consumiendo tan sólo de 20 a 40 g/día. Las diferencias entre los géneros en el metabolismo gástrico y hepático del alcohol, junto con factores hormonales mal conocidos, probablemente contribuyan a esta mayor predisposición de las mujeres a la lesión hepática inducida por el alcohol. Se han propuesto factores sociales, nutricionales, inmunológicos y del hospedador para explicar en parte el desarrollo de este proceso patógeno.

Cuadro 288-1. Factores de riesgo de hepatopatía alcohólica

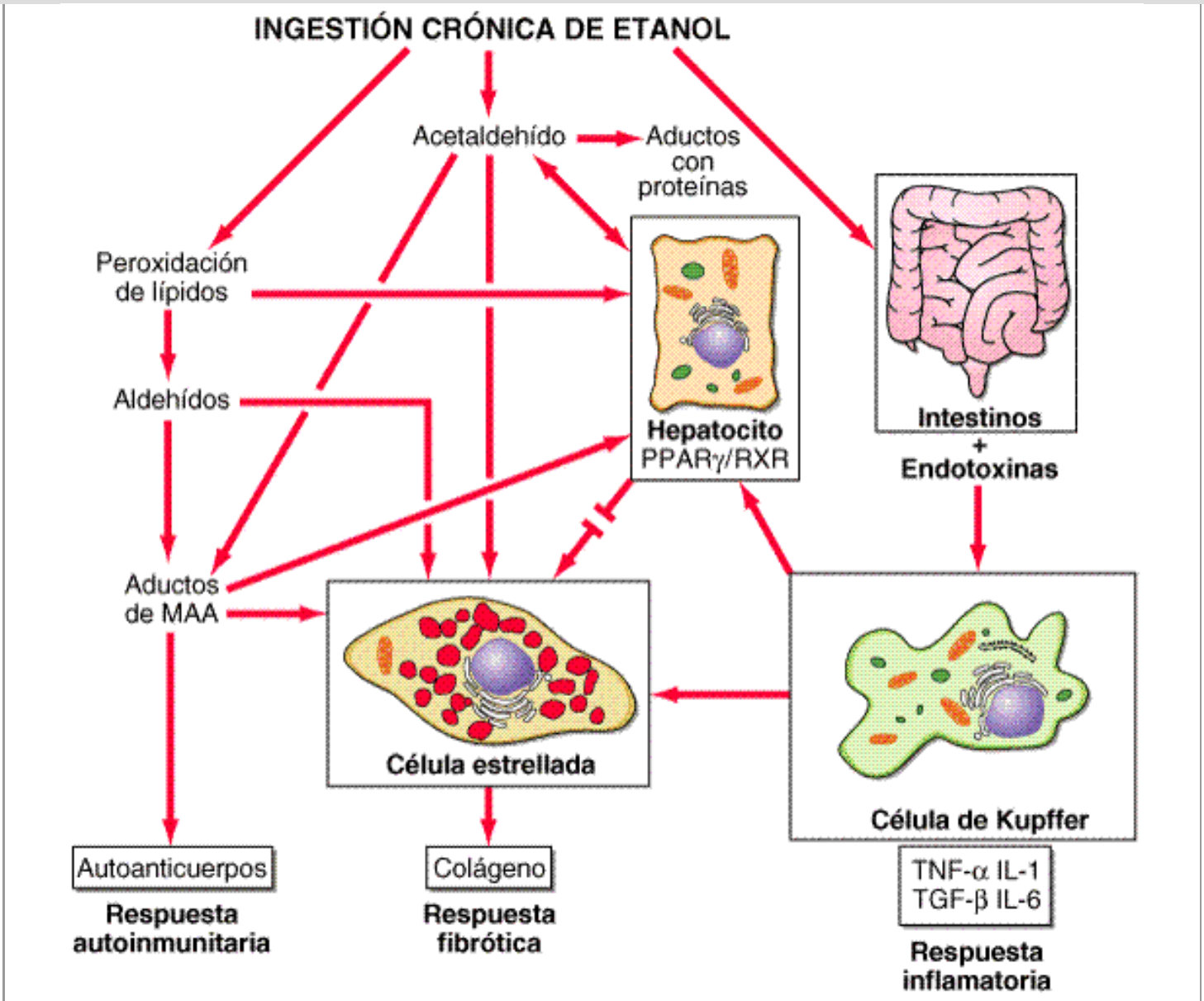
Factor de riesgo	Comentarios
Cantidad	En los varones, 40-80 g de etanol/día originan hígado graso; 160 g/día durante 10 a 20 años causan hepatitis o cirrosis. Solamente 15% de los alcohólicos terminan por sufrir hepatopatía por alcohol.
Género	Las mujeres presentan mayor susceptibilidad a la hepatopatía alcohólica si consumen más de 20 g de alcohol/día; dos bebidas al día probablemente no son dañinas.
Hepatitis C	La infección por HCV que coexiste con hepatopatía alcohólica se asocia a edad más temprana de inicio de signos de gravedad, daño citoestructural más avanzado y acortamiento de la supervivencia.
Aspectos genéticos	Los polimorfismos génicos pueden incluir a deshidrogenasa alcohólica, citocromo P4502E1 y los asociados a alcoholismo (estudios en gemelos).

Malnutrición	El daño por alcohol no necesita de la malnutrición, pero pudieran intervenir la obesidad y el hígado graso por el efecto de los carbohidratos en el control transcriptivo de la síntesis y el transporte de lípidos. El paciente debe recibir atención absoluta al apoyo nutricional.

La infección crónica por el virus de hepatitis C (*hepatitis C virus*, HCV) (cap. 287) es un cuadro coexistente importante en la evolución de la hepatopatía alcohólica hasta originar cirrosis en personas que beben crónicamente en exceso. Ingerir más de 50 g de alcohol/día duplica sobradamente el riesgo de cirrosis en personas infectadas por HCV. Los individuos con hepatopatía alcohólica e infección por HCV terminan por sufrir hepatopatía descompensada desde edad más temprana y tienen un índice de supervivencia global más corto. Como consecuencia de la superposición de cuadros dañinos secundaria al alcoholismo y la infección por HCV, el individuo puede presentar una mayor carga de hierro en el hígado y, en raras ocasiones, porfiria cutánea tarda. Además, la ingestión de alcohol en sujetos cirróticos infectados por HCV agrava el peligro de carcinoma hepatocelular.

Nuestro conocimiento sobre la patogenia de la enfermedad hepática alcohólica es incompleto. El alcohol es una hepatotoxina directa, pero su ingestión inicia diversas reacciones metabólicas que influyen en la respuesta hepatotóxica final. El concepto inicial de la malnutrición como un mecanismo patógeno importante ha dado lugar al concepto actual de que el metabolismo del alcohol por el hepatocito inicia una cascada de acontecimientos que implican producción de conglomerados de proteína-aldehído, peroxidación de lípidos, acontecimientos inmunitarios y liberación de citocinas (fig. 288-1). La compleja interacción de diferentes tipos de hepatocitos es crucial en la hepatopatía mediada por alcohol. La activación de células estrelladas y la producción de colágeno son fenómenos fundamentales en la fibrogénesis hepática. La fibrosis resultante es el elemento que rige la magnitud de las perturbaciones citoestructurales del hígado después de la ingestión de bebidas alcohólicas por largo tiempo.

FIGURA 288-1.



Patogenia biomédica y celular de la lesión del hígado que es consecuencia del consumo prolongado de etanol. MAA, malondialdehído-acetaldehído; TNF, factor de necrosis tumoral (*tumor necrosis factor*); TGF, factor transformador de crecimiento (*transforming growth factor*); IL, interleucina; PPAR, receptor de peroxisoma activado por proliferador (*peroxisome proliferator-activated receptor*); RXR, receptor X de retinoide.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Anatomía patológica

El hígado tiene un repertorio limitado de reacciones a la lesión. El hígado graso es la respuesta histológica inicial más frecuente al incremento del consumo de alcohol. La acumulación de grasa en los hepatocitos perivenulares coincide con la localización de la deshidrogenasa de alcohol, la principal enzima responsable del metabolismo de dicha sustancia. El consumo continuo de alcohol da lugar a la acumulación de grasa en todo el lobulillo hepático. A pesar de los extensos cambios grasos y de la distorsión de los hepatocitos con grasa macrovesicular, la interrupción del consumo de alcohol normaliza la estructura hepática y el contenido de grasa del hígado. El hígado graso alcohólico se ha considerado de manera tradicional como enteramente benigno; pero al igual que el espectro de la esteatohepatitis no alcohólica, ciertas características anatomopatológicas, como las mitocondrias gigantes, la fibrosis perivenular y la grasa macrovesicular pueden asociarse con lesión hepática progresiva.

La transición entre el hígado graso y el desarrollo de hepatitis alcohólica es poco clara. La característica fundamental de la hepatitis alcohólica es la lesión de los hepatocitos, que se manifiesta por degeneración en balón, necrosis en placas, infiltración polimorfonuclear y fibrosis en los espacios perivenular y perisinusoidal de Disse. En los casos floridos los cuerpos de Mallory están presentes con frecuencia pero ni son específicos ni representan una condición necesaria para establecer el diagnóstico. Se piensa que la hepatitis alcohólica es la precursora del desarrollo de la cirrosis. No obstante, al igual que el hígado graso, es potencialmente reversible cuando se interrumpe el consumo de alcohol. Ocurre cirrosis hasta en 50% de los pacientes con hepatitis alcohólica demostrada por biopsia.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

McGraw-Hill Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Características clínicas

Las manifestaciones clínicas del hígado graso alcohólico son sutiles y generalmente se detectan como consecuencia de la visita al médico por un problema no relacionado. Con frecuencia el único dato físico es una hepatomegalia previamente no sospechada, aunque en ocasiones los pacientes con hígado graso presentan molestias en el cuadrante superior derecho, hepatomegalia tensa, náuseas e ictericia. La distinción entre el hígado graso alcohólico y no alcohólico es difícil a menos que pueda verificarse el consumo de alcohol. El alcoholismo no respeta clases sociales ni económicas. En todos los casos en que existe enfermedad hepática es necesario hacer un interrogatorio cuidadoso y exhaustivo sobre el consumo de alcohol. La hepatitis alcohólica se asocia con un amplio espectro de manifestaciones clínicas. Se piensa que la producción de citocinas es el elemento que rige las manifestaciones generalizadas de la hepatitis por alcohol. El extremo del espectro está representado por fiebre, arañas vasculares, ictericia y dolor abdominal que simula abdomen agudo, aunque muchos pacientes se encuentran completamente asintomáticos. Identificar las características clínicas de la hepatitis alcohólica resulta esencial para iniciar una estrategia diagnóstica y terapéutica adecuada.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Características de laboratorio

Los pacientes con hígado graso alcohólico con frecuencia se identifican a través de las pruebas de cribado habituales. Las alteraciones típicas de laboratorio son inespecíficas y consisten en elevaciones ligeras de las aminotransferasas de aspartato (*aspartate aminotransferase*, AST) y de alanina (*alanine aminotransferase*, ALT) y la gamma-glutamiltranspeptidasa (*gamma-glutamyl transpeptidase*, GGTP), acompañadas de hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia y, ocasionalmente, hiperbilirrubinemia. En la hepatitis alcohólica, al contrario de lo que sucede en el hígado graso, la AST y la ALT suelen estar elevadas dos a siete veces. Rara vez superan las 400 UI y la relación AST/ALT es mayor de uno (cuadro 288-2). La hiperbilirrubinemia es frecuente y se acompaña de incrementos moderados de la fosfatasa alcalina. Las alteraciones en la función sintética del hepatocito indican una enfermedad más grave. La hipoalbuminemia y la coagulopatía son frecuentes en la enfermedad hepática avanzada. El incremento en el número de polimorfonucleares circulantes que rebasa las 5 500 células/μl se correlaciona con la infiltración de neutrófilos en lobulillos observada en la lesión florida de la hepatitis por alcohol. La ecografía es útil para detectar la infiltración grasa del hígado y su tamaño. La demostración mediante ecografía de inversión del flujo venoso portal, ascitis y presencia de colaterales abdominales indica lesión hepática grave, con menos capacidad de recuperación completa.

Cuadro 288-2. Diagnóstico del hígado graso alcohólico y la hepatitis alcohólica con base en datos de laboratorio

Estudio	Comentario
AST	Aumento de dos a siete veces, menor de 400 U/L; aumento mayor que ALT
ALT	Aumento dos a siete veces, menor de 400 U/L
AST/ALT	Por lo común es mayor de 1
GGTP	No es específico del alcohol, se puede inducir fácilmente y aumenta en todas las formas de hígado graso
Bilirrubina	Puede haber incremento extraordinario en la hepatitis alcohólica a pesar de incremento leve en el valor de fosfatasa alcalina
PMN	Si el número excede de 5 500 células/μl anticipa la presencia de hepatitis alcohólica grave cuando la función discriminativa rebasa los 32 puntos

ATS, aminotransferasa de aspartato; ATL, aminotransferasa de alanina; GGTP, gammaglutamiltranspeptidasa; PMN, polimorfonucleares.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Pronóstico

Los individuos en estado crítico que tienen hepatitis por alcohol presentan índices de mortalidad a breve plazo cercanos a 70%. La hepatitis grave por alcohol es antecedida por coagulopatías (tiempo de protrombina >5 s), anemia, concentraciones de albúmina sérica menores de 25 g/L (2.5 mg/100 ml) y de bilirrubina sérica mayores de 137 μmol/L (8 mg/100 ml), insuficiencia renal y ascitis. Una función discriminatoria, calculada mediante la fórmula 4.6 x [tiempo de protrombina − testigo (segundos)] + bilirrubina sérica (mg/100 ml), permite identificar a los pacientes con mal pronóstico (función discriminatoria >32). La presencia de ascitis, hemorragias por varices, encefalopatía profunda o síndrome hepatorrenal predice un pronóstico ominoso. El estado patológico de la lesión puede ser útil como factor pronóstico. La biopsia hepática debe realizarse siempre que sea posible para confirmar el diagnóstico, establecer la capacidad de reversión de la enfermedad hepática y como guía para tomar decisiones terapéuticas.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

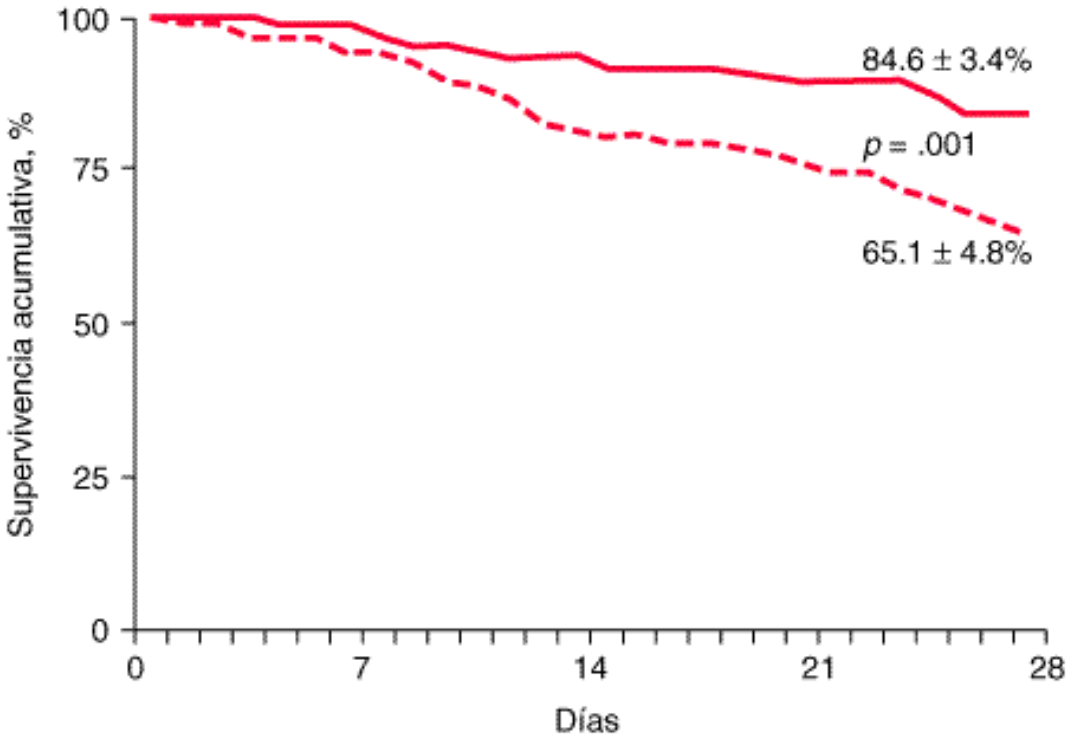
Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Tratamiento

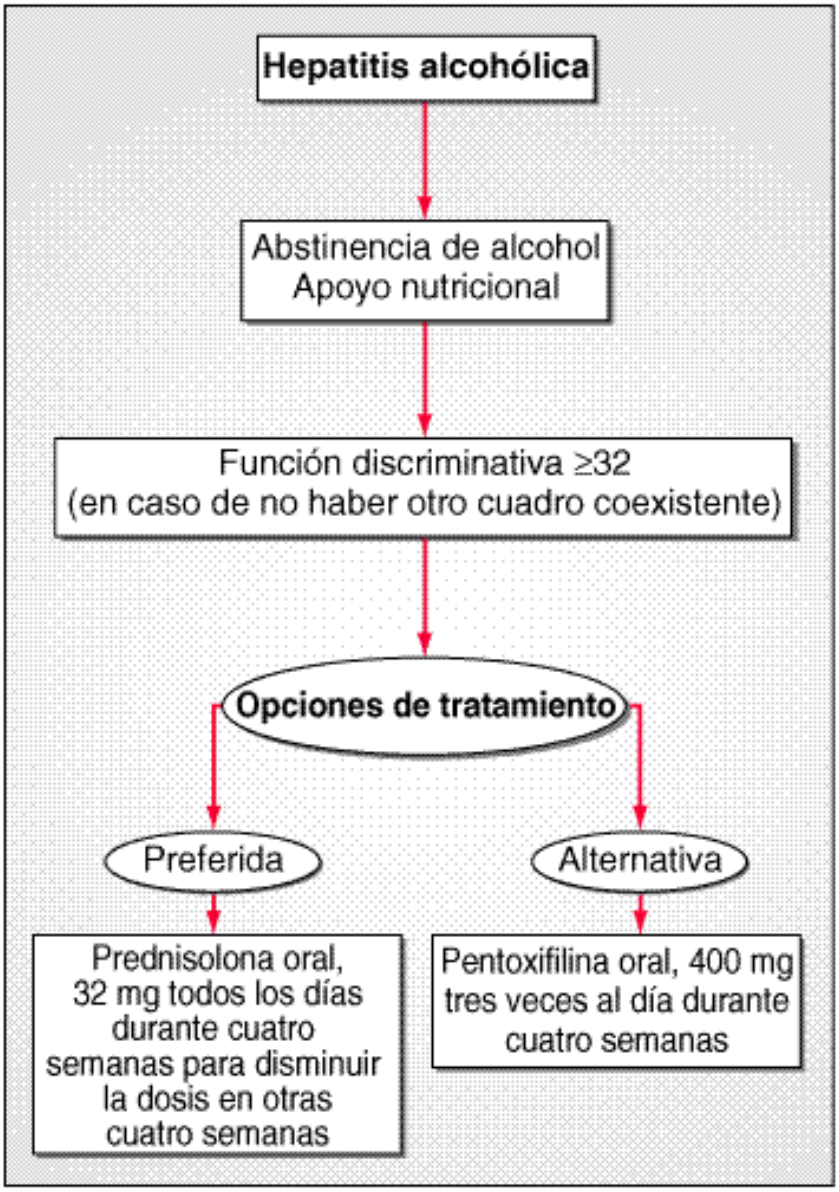
La abstinencia completa del alcohol es la clave del tratamiento de la hepatopatía alcohólica. La abstinencia absoluta mejora las tasas de supervivencia y la capacidad de reversión de las lesiones histológicas, independientemente de la presentación clínica. Es esencial remitir a estos pacientes a consejeros con experiencia en alcoholismo o a programas de tratamiento de alcohólicos. Durante la evaluación y el tratamiento la atención debe dirigirse a los estados nutricional y psicológico. Dado que los datos sugieren que los mecanismos patógenos de la hepatitis alcohólica implican la liberación de citocinas y la perpetuación de la lesión mediante procesos inmunitarios, se ha estudiado extensamente el cometido de los glucocorticoides en el tratamiento de la hepatitis alcohólica. En un estudio realizado en pacientes con hepatitis alcohólica grave, definida como una función de discriminación >32, se administró prednisona, 40 mg/día, y prednisolona, 32 mg/día durante cuatro semanas, siguiendo luego con un régimen descendente (fig. 288-2). Los criterios de exclusión fueron hemorragia digestiva activa, sepsis, insuficiencia renal o pancreatitis. Los nuevos conocimientos sobre la importancia de las citocinas en la hepatopatía alcohólica y la experiencia reciente con la inhibición del factor de necrosis tumoral por pentoxifilina, han originado que se incluya en fecha reciente a dicho fármaco en vez de los glucocorticoides en el tratamiento de la hepatitis alcohólica grave (fig. 288-3). Dadas las anormales tasas de mortalidad quirúrgica y los elevados porcentajes de recidiva después del trasplante, los pacientes con hepatitis alcohólica no son candidatos al trasplante hepático inmediato. Para llegar a serlo deben ser estudiados de nuevo después de un período definido de abstinencia.

FIGURA 288-2.



Efecto de la corticoterapia en la supervivencia a breve plazo en la hepatitis alcohólica intensa: resultado de un metaanálisis de datos individuales obtenidos de tres investigaciones. La prednisona está señalada por la línea continua, y el placebo, por la discontinua. (Adaptado de *Mathurin et al.,* con autorización de *Elsevier Science.*)

FIGURA 288-3.



Algoritmo del tratamiento de la hepatitis alcohólica. Como se ha identificado por la función discriminativa calculada mayor de 32 (consúltese el texto), los individuos con hepatitis alcohólica grave que no presentan hemorragia o infección de vías gastrointestinales serían candidatos para recibir glucocorticoides o pentoxifilina.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Akriviadis E et al: Pentoxifylline improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis: A double blind placebo controlled trial. Gastroenterology 119:1637, 2000 [PMID: 11113085]

Mathurin P et al: Corticosteroids improve short-term survival in patients with severe alcoholic hepatitis (AH): Individual data analysis of the last three randomized placebo controlled double blind trials of corticosteroids in severe AH. J Hepatol 36:480, 2002 [PMID: 11943418]

Peters MG, Terrault NA: Alcohol use and hepatitis C. Hepatology 36:S220, 2002

Teli MR et al: Determinants of progression to cirrhosis or fibrosis in pure alcoholic fatty liver. Lancet 346:987, 1995 [PMID: 7475591]

Tuyns A, Pequignot G: Greater risk of ascitic cirrhosis in females in relation to alcohol consumption. Int J Epidemiol 13:53, 1984 [PMID: 6698704]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Cirrosis y sus complicaciones: introducción

La cirrosis es una entidad definida histopatológicamente que se acompaña de un espectro de manifestaciones clínicas características. Los datos patológicos cardinales reflejan daño crónico e irreversible del parénquima hepático y consisten en fibrosis extensa acompañada de la formación de nódulos de regeneración. Estos rasgos son consecuencia de la necrosis de hepatocitos, el colapso de la red de soporte de reticulina con posterior depósito de tejido conjuntivo, la distorsión del lecho vascular y la regeneración nodular del parénquima hepático restante. El fenómeno central que produce la fibrosis hepática es la activación de las células hepáticas estrelladas. Cuando son activadas por los factores liberados por los hepatocitos y las células de Kupffer, las células estrelladas asumen una conformación de tipo miofibroblasto, y bajo la influencia de citocinas como el factor transformador de crecimiento (*transforming growth factor*, TGF) beta, producen colágeno de tipo I formador de fibrillas. El punto exacto en que esta fibrosis se vuelve irreversible no está claro. El proceso lesivo puede considerarse como la vía final común de muchos tipos de lesión crónica del hígado. Las manifestaciones clínicas de la cirrosis son consecuencia de las alteraciones morfológicas y a menudo reflejan la gravedad de la lesión hepática más que la etiología de la hepatopatía subyacente. La disminución de la masa hepatocelular funcionante puede originar ictericia, edema, coagulopatía y diversas alteraciones metabólicas; la fibrosis y la distorsión vascular conducen a hipertensión portal y sus secuelas, principalmente varices esofágicas y esplenomegalia. La ascitis y la encefalopatía hepática son consecuencia tanto de la insuficiencia hepatocelular como de la hipertensión portal.

La clasificación de los diversos tipos de cirrosis basada sólo en la etiología o en la anatomía patológica no es satisfactoria. Un mismo aspecto anatomopatológico puede ser consecuencia de diversos agentes lesivos, mientras que uno solo de éstos puede originar diversos patrones morfológicos. Sin embargo, es posible clasificar de manera conveniente la mayor parte de los tipos de cirrosis en función de criterios etiológicos y morfológicos combinados, como sigue: 1) alcohólica; 2) criptógena y poshepatítica; 3) biliar; 4) cardíaca, y 5) metabólica, hereditaria y producida por medicamentos. En este capítulo se analizan los diferentes tipos de cirrosis y sus complicaciones.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.



McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Cirrosis alcohólica

Definición

La *cirrosis alcohólica* es sólo una de las muchas consecuencias que acarrea el consumo crónico de alcohol, y frecuentemente se asocia con otras formas de lesión hepática inducida por éste, como el hígado graso alcohólico y la hepatitis alcohólica (cap. 288). La cirrosis alcohólica, conocida históricamente como *cirrosis de Laennec*, es el tipo de cirrosis que se detecta con mayor frecuencia en Norteamérica y en muchas zonas de Europa occidental y de Sudamérica. Se caracteriza por una cicatrización difusa y sutil, por la pérdida bastante homogénea de células hepáticas y por la aparición de nódulos de regeneración de pequeño tamaño, por lo cual se denomina a veces *cirrosis micronodular*. Sin embargo, la cirrosis micronodular también puede deberse a otros tipos de lesión hepática (p. ej., tras una derivación yeyunoileal); por ello, cirrosis alcohólica y cirrosis micronodular no son necesariamente sinónimos. A la inversa, la cirrosis alcohólica puede evolucionar a una cirrosis macronodular con el paso del tiempo.

Etiología

Véase capítulo 288, "Hepatopatía alcohólica".

Anatomía patológica y patogenia

Si se mantiene la ingestión de alcohol y la destrucción de hepatocitos, aparecen fibroblastos (incluidas las células estrelladas, que se han transformado en miofibroblastos con propiedades contráctiles) en el lugar de la lesión y depositan colágeno. En las zonas periportales y pericentrales aparecen tabiques reticulares de tejido conjuntivo que terminan por conectar las tríadas portales y las venas centrolobulillares. Esta fina red de tejido conjuntivo rodea pequeños grupos de hepatocitos supervivientes, que se regeneran y forman nódulos. Aunque ocurre regeneración en las pequeñas zonas donde el parénquima subsiste, la pérdida celular supera su sustitución. La destrucción persistente de hepatocitos y la acumulación de colágeno determinan que el hígado se reduzca de tamaño, adquiera un aspecto nodular y se endurezca conforme se va desarrollando la "etapa final" de la cirrosis. Aunque la cirrosis alcohólica suele ser una enfermedad progresiva, el tratamiento adecuado y la abstinencia alcohólica absoluta pueden detener la enfermedad en la mayoría de sus fases y permitir una mejoría funcional. Además, existen datos concluyentes de que la infección concomitante por el virus de la hepatitis C (*hepatitis C virus*, HCV) acelera significativamente el desarrollo de la cirrosis alcohólica.

Manifestaciones clínicas

Signos y síntomas

La cirrosis alcohólica puede ser clínicamente silenciosa y en muchos casos (10 a 40%) se descubre por casualidad en una laparotomía o en la necropsia. A menudo los síntomas tienen comienzo gradual, suelen aparecer al cabo de 10 o más años de consumo excesivo de alcohol y son lentamente progresivos a lo largo de las siguientes semanas o meses. La anorexia y la malnutrición originan pérdida de peso y decremento de la masa muscular. El paciente puede observar que aparecen equimosis con facilidad y notar debilidad creciente y astenia. En un momento dado se presentan las manifestaciones clínicas propias de la disfunción celular y de la hipertensión portal: ictericia progresiva, hemorragia por varices gastro-esofágicas, ascitis y encefalopatía. La presentación brusca de una de estas complicaciones puede ser la primera manifestación que lleve al paciente a solicitar asistencia médica. En otros casos, la cirrosis se pone de relieve al acudir el paciente en búsqueda de tratamiento de síntomas relacionados con una hepatitis alcohólica.

Un signo precoz de la enfermedad suele ser la palpación de un hígado duro y nodular; el tamaño del hígado puede ser normal o estar disminuido o aumentado. Otros signos frecuentes son ictericia, eritema palmar, angiomas en araña, aumento de tamaño de las glándulas parótidas y lagrimales, acropaquias, esplenomegalia, pérdida de masa muscular y ascitis con o sin edema periférico. Los varones pueden presentar disminución del vello corporal, o ginecomastia y atrofia testicular, debidas, lo mismo que las alteraciones cutáneas, a trastornos del metabolismo hormonal, entre los cuales hay que señalar el aumento de la formación periférica de estrógenos debido a una reducción del aclaramiento hepático de su precursor androstendiona. La atrofia testicular puede ser consecuencia de las alteraciones hormonales o del efecto tóxico del alcohol sobre los testículos. En las mujeres se detectan ocasionalmente signos de virilización o irregularidades menstruales. La contractura de Dupuytren, debida a fibrosis de la fascia palmar y que origina contractura en flexión de los dedos, es una consecuencia del alcoholismo, pero no es específica de la cirrosis.

Aunque el paciente cirrótico puede estabilizarse si deja de beber, con el transcurso de los años aparece emaciado, débil y con ictericia crónica. La ascitis y otros signos de hipertensión portal van cobrando protagonismo. Por último, la mayoría de los pacientes con cirrosis avanzada mueren en coma hepático, que muchas veces va precedido de una hemorragia por rotura de varices esofágicas o de una infección. El trastorno progresivo de la función renal complica a menudo la fase terminal de la enfermedad.

Datos de laboratorio

En las hepatopatías alcohólicas más avanzadas, las alteraciones de las pruebas de laboratorio son más frecuentes. Puede producirse anemia como consecuencia de pérdidas gastrointestinales agudas y crónicas, déficit nutricionales concomitantes (en especial de ácido fólico y vitamina B_{12}), hiperesplenismo, así como del efecto mielosupresor directo del alcohol sobre la médula ósea. En

algunos alcohólicos con cirrosis se ha identificado una anemia hemolítica, probablemente debida a los efectos de la hipercolesterolemia sobre las membranas eritrocíticas, que forma proyecciones aciculares poco frecuentes (acantocitosis). Puede existir hiperbilirrubinemia ligera o intensa, generalmente asociada con aumentos variables de la fosfatasa alcalina sérica. Las concentraciones séricas de aminotransferasa de aspartato (*aspartate aminotransferase*, AST) suelen ser altas, pero no es habitual que superen los 5 μkat (300 U), un dato que exige descartar rápidamente otros factores que coincidan con la enfermedad o la compliquen. Al contrario de lo que ocurre en la hepatitis vírica, la AST sérica suele estar mucho más elevada que la aminotransferasa de alanina (*alanine aminotransferase*, ALT), originando una relación AST/ALT >2. Este hecho discrepante en la hepatitis alcohólica puede deberse a un mayor grado de inhibición de la síntesis de ALT por el etanol, que en parte se corrige administrando fosfato de piridoxal.

El tiempo de protrombina suele estar aumentado, como reflejo de una menor síntesis de proteínas de la coagulación, en especial de los factores dependientes de la vitamina K (véase "Coagulopatía" más adelante). La albúmina sérica suele estar disminuida, en tanto que las globulinas se elevan. La hipoalbuminemia refleja en parte la afección global de la síntesis hepática de proteínas, mientras que la hiperglobulinemia se considera el resultado del estímulo inespecífico del sistema reticuloendotelial. La elevación de las concentraciones de amoníaco en los pacientes con encefalopatía hepática es consecuencia de decremento de su eliminación por el hígado, secundario al trastorno funcional hepático y a la desviación de la sangre de la vena porta, que evita su paso por el hígado antes de llegar a la circulación generalizada (véase "Encefalopatía hepática" más adelante).

Pueden detectarse diversos trastornos metabólicos. A veces existe intolerancia a la glucosa, por resistencia a la insulina endógena; sin embargo, es raro que haya diabetes clínicamente manifiesta. La hiperventilación de origen central puede producir alcalosis respiratoria en pacientes con cirrosis. Los déficit dietéticos y el aumento de las pérdidas urinarias originan hipomagnesemia e hipofosfatiemia. En los pacientes con ascitis e hiponatriemia de dilución, puede presentarse hipopotasiemia por aumento de las pérdidas urinarias de potasio, que en parte obedecen a hiperaldosteronismo. En estos pacientes puede detectarse también hiperazoemia prerrenal.

Diagnóstico

Hay que sospechar con firmeza la existencia de cirrosis alcohólica en pacientes con antecedentes de consumo excesivo y prolongado de alcohol y con signos físicos de hepatopatía crónica. Sin embargo, dado que sólo 10 a 15% de los individuos que consumen alcohol en exceso contraen cirrosis, es necesario excluir otras causas o tipos de enfermedad hepática. Las manifestaciones clínicas y los datos de laboratorio suelen bastar para proporcionar indicaciones razonables acerca de la existencia y la intensidad de la alteración hepática. Aunque no suele ser preciso realizar una biopsia hepática con aguja percutánea para confirmar los rasgos clínicos característicos de hepatitis alcohólica o de cirrosis, puede ser útil para diferenciar a los pacientes con hepatopatía menos avanzada de aquéllos que ya tienen cirrosis, y para excluir otros tipos de lesión hepática, como la

hepatitis vírica. La biopsia puede ser también un instrumento diagnóstico útil para valorar a los pacientes con datos clínicos sugerentes de hepatopatía alcohólica que niegan el consumo de alcohol. En los pacientes con manifestaciones de colestasis, la ecografía puede ser adecuada para excluir la existencia de obstrucción biliar extrahepática. Cuando se deteriora sin causa aparente la situación clínica de un paciente cirrótico hasta entonces estable, es necesario descartar una complicación, como infección, trombosis de la vena porta o carcinoma hepatocelular.

Pronóstico

La abstinencia de alcohol, junto con una atención médica precoz y adecuada, pueden reducir la morbimortalidad a largo plazo y retrasar o impedir la aparición de ulteriores complicaciones. Los pacientes que han presentado alguna complicación grave de la cirrosis y que siguen bebiendo tienen supervivencia a los cinco años inferior al 50%. Sin embargo, los pacientes que se mantienen abstemios tienen un pronóstico notablemente mejor. En general, el pronóstico global de los pacientes con hepatopatía avanzada sigue siendo sombrío; la mayoría de estos enfermos terminan falleciendo de hemorragia masiva por varices o encefalopatía hepática grave.

Tratamiento

La cirrosis alcohólica es una enfermedad grave que precisa vigilancia médica sostenida y tratamiento cuidadoso. El tratamiento de la hepatopatía de base es fundamentalmente de sostén. El tratamiento específico se orienta a determinadas complicaciones, como la hemorragia por varices y la ascitis (véase más adelante). Aunque algunos estudios señalan que la administración de glucocorticoides en dosis moderadas durante cuatro semanas es útil en los pacientes con hepatitis alcohólica grave y encefalopatía, estos fármacos no tienen aplicación en el tratamiento de la cirrosis hepática establecida. Los datos de un estudio sugieren una mayor supervivencia en sujetos con cirrosis alcohólica que recibieron S-adenosilmetionina, que reduce la concentración de citocinas proinflamatorias.

Hay que procurar que el enfermo comprenda que no existe ningún medicamento que proteja al hígado de los efectos del consumo sostenido de alcohol. Por tanto, el alcohol ha de ser radicalmente prohibido. Un aspecto importante del tratamiento global de estos pacientes es animarlos para que se integren en un programa adecuado de tratamiento antialcohólico.

Todos los medicamentos deben administrarse con precaución a los pacientes con cirrosis, en especial aquéllos que se eliminan o se modifican a través del metabolismo hepático o de las vías biliares. Hay que tener especial cuidado para evitar el empleo intensivo de medicamentos que pueden desencadenar complicaciones de la cirrosis de manera directa o indirecta. Por ejemplo, el tratamiento intensivo de la ascitis con diuréticos puede originar alteraciones electrolíticas o hipovolemia, que a su vez pueden inducir coma. Del mismo modo, dosis incluso bajas de sedantes pueden desencadenar una encefalopatía progresiva. Se debe evitar el uso de ácido acetilsalicílico en los pacientes con cirrosis, a causa de sus efectos sobre la coagulación y la mucosa gástrica. El paracetamol se debe emplear con precaución, y en dosis inferiores a los 2 g/día. Los pacientes que

beben alcohol son más sensibles a los efectos tóxicos del paracetamol, probablemente a causa del incremento del metabolismo del fármaco a sus metabolitos tóxicos y el descenso de los valores de glutatión.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Cirrosis poshepatítica y criptógena

Definición

La cirrosis poshepatítica o posnecrótica es la vía final común de muchos tipos de lesión hepática crónica. *Cirrosis macronodular* o *multilobulillar* son términos sinónimos de cirrosis poshepatítica. La denominación *cirrosis criptógena* se ha utilizado con el mismo sentido que cirrosis poshepatítica, pero debe reservarse para los casos en que se desconoce la etiología de la cirrosis (~10% de todos los pacientes cirróticos).

Etiología

Cirrosis poshepatítica es un término morfológico que denota la etapa definida de la hepatopatía crónica avanzada, de causas específicas o desconocidas (criptógenas). Las pruebas epidemiológicas y serológicas sugieren que en 25 a 75% de los casos de dicha forma de cirrosis un factor antecedente fue hepatitis vírica (hepatitis B o C). En las zonas en las que la infección por el virus de la hepatitis B (*hepatitis B virus*, HBV) es endémica (p. ej., sudeste de Asia y África subsahariana), hasta 15% de la población puede adquirir la infección al principio de la infancia; la cirrosis acaba por desarrollarse en la cuarta parte de estos portadores crónicos. Aunque la infección por el virus de la hepatitis B es mucho menos prevalente en Estados Unidos, es relativamente frecuente entre determinados grupos de alto riesgo (p. ej., personas con múltiples parejas sexuales, en especial varones homosexuales, drogadictos por vía intravenosa), en los que contribuye a incrementar la frecuencia de cirrosis. En Estados Unidos, la hepatitis C es responsable de muchos casos de cirrosis postransfusional. Antes de que se implantara el cribado de la hepatitis C en los donantes de sangre, ocurría hepatitis C en 5 a 10% de los receptores. Después de la infección, más de 20% de los individuos padecía cirrosis al cabo de 20 años. El conocimiento cada vez más amplio de la naturaleza progresiva de la hepatopatía grasa no alcohólica (*nonalcoholic fatty liver disease*, NAFLD) indica que es posible atribuir a dicho trastorno (cap. 290) muchos casos que habían sido clasificados como cirrosis criptógena. La cirrosis poshepatítica también puede aparecer en individuos con hepatitis autoinmunitaria (cap. 287).

Las causas más frecuentes de cirrosis en Estados Unidos que culminan en la necesidad de trasplante de hígado incluyen infección crónica por HCV, alcoholismo, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria y NAFLD. En el cuadro 289-1 se presentan causas menos frecuentes de cirrosis poshepatítica, incluidos fármacos, drogas y toxinas.

Cuadro 289-1. Causas de cirrosis, hepatopatía crónica o ambas entidades

Enfermedades infecciosas
Brucelosis (cap. 141)
Capilariasis (cap. 201)
Equinococosis (cap. 240)
Esquistosomosis (cap. 203)
Toxoplasmosis (cap. 198)
Hepatitis víricas [hepatitis B, C, D; por citomegalovirus; virus de Epstein-Barr (caps. 285, 165, 166)]
Trastornos hereditarios y metabólicos (cap. 290)
Deficiencia de antitripsina alfa$_1$ (cap. 290)
Síndrome de Alagille (cap. 282)
Atresia de vías biliares (cap. 292)
Colestasis intrahepática familiar, tipos 1-3 (cap. 292)
Síndrome de Fanconi (cap. 340)
Galactosemia (cap. 341)
Enfermedad de Gaucher (cap. 340)
Enfermedad de depósito de glucógeno (cap. 341)
Hemocromatosis (cap. 336)
Intolerancia hereditaria a la fructosa (cap. 341)
Tirosinemia hereditaria (cap. 343)
Enfermedad de Wilson (cap. 339)
Fármacos, drogas y toxinas (cap. 286)
Alcohol (cap. 288)
Amiodarona
Arsenicales
Anticonceptivos orales (Budd-Chiari)
Alcaloides de pirrolidizina y antineoplásicos (enfermedad venooclusiva)
Otras causas
Obstrucción de vías biliares (crónica) (cap. 292)
Fibrosis quística (cap. 241)
Enfermedad de injerto contra hospedador (cap. 100)
Derivación yeyunoileal (cap. 36)
Hepatopatía grasa no alcohólica (cap. 290)

Cirrosis biliar primaria (cap. 289)
Colangitis esclerosante primaria (cap. 292)
Sarcoidosis (cap. 309)

Anatomía patológica

El hígado posnecrótico típico es de pequeño tamaño y morfología distorsionada y está constituido por nódulos de células hepáticas separadas por anchas bandas de fibrosis densa. La imagen microscópica concuerda con el aspecto macroscópico. La cirrosis poshepatítica se caracteriza morfológicamente por: 1) extensa pérdida confluente de hepatocitos; 2) colapso del estroma y fibrosis, que da lugar a la formación de anchas bandas de tejido conjuntivo que contienen los restos de muchos espacios portales, y 3) nódulos irregulares de hepatocitos en regeneración, de tamaño variable, que oscila entre el microscópico y varios centímetros de diámetro.

Manifestaciones clínicas

En los pacientes con cirrosis de etiología conocida que evoluciona a un estadio poshepatítico, las manifestaciones clínicas son una prolongación de las producidas por la enfermedad inicial. Generalmente, los síntomas clínicos dependen de la hipertensión portal y sus secuelas: ascitis, esplenomegalia, hiperesplenismo, encefalopatía y hemorragia por varices esofágicas. Las alteraciones hematológicas y de la función hepática son similares a las observadas en otros tipos de cirrosis. En algunos pacientes con cirrosis posnecrótica el diagnóstico se establece de forma casual, en una intervención quirúrgica, en la autopsia o mediante una biopsia hepática con aguja realizada para investigar una alteración en las pruebas de función hepática o una hepatomegalia.

Diagnóstico y pronóstico

Hay que sospechar cirrosis posnecrótica en pacientes con síntomas y signos de cirrosis o de hipertensión portal. La biopsia con aguja o quirúrgica confirma el diagnóstico, aunque la falta de uniformidad del proceso patológico puede originar errores de muestreo. El diagnóstico de cirrosis criptógena debe reservarse para aquellos pacientes en los que no ha sido posible identificar una causa conocida. Alrededor de 75% de los pacientes sufren una enfermedad progresiva a pesar del tratamiento de sostén y mueren al cabo de uno a cinco años como consecuencia de las complicaciones, como hemorragia masiva por varices, encefalopatía hepática o carcinoma hepatocelular sobre-añadido.

Tratamiento

El tratamiento suele limitarse al de las complicaciones de la hipertensión portal, como el control de la ascitis, la supresión de medicamentos o de aportes proteínicos excesivos que puedan desencadenar un coma hepático, y el tratamiento precoz de las infecciones (véase más adelante). En los pacientes con cirrosis asintomática es adecuado mantener una actitud expectante. En aquéllos cuya cirrosis posnecrótica es consecuencia de una enfermedad susceptible de tratamiento, la actuación sobre la enfermedad de base puede impedir el avance del trastorno hepático (p. ej.,

enfermedad de Wilson, hemocromatosis).

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Cirrosis biliar

La cirrosis biliar se debe a lesión u obstrucción prolongada del sistema biliar intrahepático o extrahepático. Se acompaña de trastorno de la excreción biliar, destrucción del parénquima hepático y fibrosis progresiva. La cirrosis biliar primaria (*primary biliary cirrhosis*, PBC) se caracteriza por inflamación crónica y obliteración fibrosa de los conductillos biliares intrahepáticos. La cirrosis biliar secundaria (*secondary biliary cirrhosis*, SBC) es consecuencia de la obstrucción prolongada de los conductos biliares extrahepáticos. Aunque las cirrosis biliares primaria y secundaria son entidades diferentes desde un punto de vista fisiopatológico con respecto a su desencadenante inicial, muchos de sus rasgos clínicos son similares.

Cirrosis biliar primaria

Etiología y patogenia

La causa de la cirrosis biliar primaria (PBC) es desconocida. Diversas observaciones sugieren que puede estar implicado un trastorno de la respuesta inmunitaria. La PBC ocurre con frecuencia en asociación con diversos trastornos de presunta naturaleza autoinmunitaria, como el síndrome CREST (*calcinosis*, fenómeno de *Raynaud*, alteración de la motilidad *esofágica*, esclerodactilia [*sclerodactyly*] y *telangiectasias*); el síndrome seco (sequedad de ojos y boca); la tiroiditis autoinmunitaria; la diabetes mellitus de tipo 1, y el déficit de inmunoglobulina A.

De mayor importancia, se ha detectado en más de 90% de los sujetos con PBC y sólo en raras ocasiones en otras formas de hepatopatías, un anticuerpo IgG circulante antimitocondrial (*antimitochondrial antibody*, AMA). Se ha demostrado que tales autoanticuerpos reconocen las proteínas de la membrana mitocondrial interna identificadas como enzimas del complejo de deshidrogenasa de piruvato (*pyruvate dehydrogenase complex*, PDC), el complejo de deshidrogenasa de 2-oxoácido de cadena ramificada (*branched chain-2-oxoacid dehydrogenase complex*, BCOADC), y el complejo de deshidrogenasa de 2-oxoglutarato (*2-oxoglutarate dehydrogenase complex*, OGDC). Como principal autoantígeno en la PBC (presente en 90% de los pacientes) se ha identificado el componente de 74 kDa E2 de la PDC denominado acetiltransferasa de dihidrolipoamida. Los anticuerpos están dirigidos contra una región esencial para la unión de un cofactor de ácido lipoico e inhiben la actividad enzimática global del PDC. En pacientes con PBC se detectan otros autoanticuerpos AMA dirigidos contra componentes similares de los complejos BCOADC y OGDC, que también pueden inhibir su función enzimática. No está demostrado que estas

propiedades ejerzan un efecto patógeno directo en el desarrollo de la PBC. Además de los AMA, en 80 a 90% de los pacientes se detectan concentraciones séricas elevadas de IgM y crioproteínas, constituidas por inmunocomplejos capaces de activar la vía alternativa del complemento. En el epitelio biliar se ha detectado expresión aberrante de moléculas de la clase II del complejo principal de histocompatibilidad asociada con la PBC, lo que sugiere que estas células pueden actuar como células presentadoras de antígenos en estas circunstancias. Abundan los linfocitos en los espacios portales y alrededor de los conductos biliares lesionados. Estos rasgos histológicos son similares a los observados en la enfermedad de injerto contra hospedador que ocurre después de un trasplante de médula ósea, la que sugiere que la lesión de los conductos biliares puede estar mediada inmunitariamente, tal vez como consecuencia de una deficiencia en una población de células supresoras. Se ha sugerido que puede desencadenarse PBC por "mimetismo" molecular después de infección o de exposición a genobióticos, pero no se cuenta con pruebas definitivas.

Anatomía patológica

La PBC suele clasificarse en cuatro estadios, en función de los hallazgos morfológicos. La lesión inicial (estadio I), denominada *colangitis destructiva no supurativa crónica*, es un proceso inflamatorio y necrosante de los espacios portales. Se caracteriza por destrucción de los conductos biliares de calibre pequeño y mediano, por un denso infiltrado de células inflamatorias agudas y crónicas, por fibrosis leve y, en ocasiones, por estasis biliar. A veces se observan granulomas periductales y folículos linfoides adyacentes a los conductos biliares afectados. Más adelante, el infiltrado inflamatorio resulta menos evidente, el número de conductos biliares se reduce y proliferan conductillos biliares de menor calibre (estadio II). La evolución durante meses o años origina disminución de los conductos interlobulillares, con pérdida de hepatocitos y expansión de la fibrosis periportal para formar una red cicatrizal de tejido conjuntivo (estadio III). Por último, se establece una cirrosis, que puede ser micronodular o macronodular (estadio IV).

Manifestaciones clínicas

Signos y síntomas

Muchos enfermos con PBC están asintomáticos y la enfermedad se detecta inicialmente por la presencia de concentraciones elevadas de fosfatasa alcalina en un análisis realizado por otro motivo. La mayoría de estos enfermos se mantienen asintomáticos durante períodos prolongados, aunque muchos terminan presentando una alteración hepática progresiva.

El 90% de los pacientes con enfermedad sintomática son mujeres de entre 35 y 60 años de edad. A menudo el síntoma inicial es prurito, que puede ser generalizado o limitarse a palmas y plantas. Además, la astenia suele ser un síntoma inicial destacado. Al cabo de varios meses o años pueden aparecer ictericia y un oscurecimiento gradual de las zonas expuestas de la piel (melanosis). Otras manifestaciones tempranas de la PBC ponen de manifiesto el trastorno de la excreción biliar. Es el caso de la esteatorrea y de la malabsorción de las vitaminas liposolubles. La elevación prolongada de los lípidos séricos, especialmente del colesterol, origina un depósito lipídico subcutáneo alrededor

de los ojos (xantelasma) o sobre las articulaciones y los tendones (xantomas). Durante un período de meses o años empeoran gradualmente el prurito, la ictericia y la hiperpigmentación. Más adelante aparecen signos de insuficiencia hepatocelular y de hipertensión portal, y se desarrolla ascitis. La evolución puede ser bastante variable. Una parte de los pacientes asintomáticos a veces no muestran signos de progresión durante 10 años o más, pero otros mueren por insuficiencia hepática al cabo de cinco a 10 años de haber aparecido los signos iniciales de la enfermedad. Esta descompensación a menudo es desencadenada por una infección o una hemorragia por varices no controlada.

La exploración física puede ser completamente normal en las fases iniciales de la enfermedad, cuando los pacientes están asintomáticos o el prurito es el único trastorno. Más adelante puede haber ictericia de intensidad variable, hiperpigmentación en las zonas expuestas de la piel, xantelasmas y xantomas tendinosos, hepatomegalia moderada o evidente, esplenomegalia y acropaquias digitales. También se puede apreciar dolor óseo con la presión, signos de compresión vertebral, equimosis, glositis y dermatitis. Hasta en 75% de los pacientes se producen manifestaciones clínicas de síndrome seco y hay signos serológicos de enfermedad tiroidea autoinmunitaria en 25%. Otras alteraciones cuya frecuencia es mayor son artritis reumatoide, síndrome CREST, queratoconjuntivitis seca, déficit de IgA, diabetes mellitus de tipo 1, esclerodermia, anemia perniciosa y acidosis tubular renal. La alteración ósea se convierte con frecuencia en un problema significativo en algún momento de la evolución de la enfermedad. La osteomalacia se debe a decremento de la absorción de vitamina D, pero en estos pacientes (la mayoría de los cuales son mujeres posmenopáusicas) la osteoporosis acelerada es aún más frecuente.

Datos de laboratorio

Es cada vez más frecuente diagnosticar la PBC en una fase asintomática cuando, en un análisis de cribado, se detecta un incremento del doble o mayor en la concentración de fosfatasa alcalina sérica. La actividad de 5'-nucleotidasa y los valores de gamma-glutamiltranspeptidasa en suero también están aumentados. En esta fase, la bilirrubina sérica suele ser normal y los valores de aminotransferasas están mínimamente elevados. El diagnóstico se ve reforzado por la positividad de una determinación de anticuerpos antimitocondriales (AMA) (título >1:40). Este último dato es sólo relativamente específico y sensible; más de 90% de los pacientes sintomáticos presenta un resultado positivo en este análisis, y se encuentra en poco menos de 5% de los pacientes con otras hepatopatías. Conforme avanza la enfermedad, la concentración de bilirrubina sérica aumenta progresivamente y puede alcanzar valores de 510 μmol/L (30 mg/100 ml) o mayores en las fases finales. Las concentraciones séricas de aminotransferasas no suelen rebasar las 2.5 a 3.3 μkat (150 a 200 U). Es frecuente la hiperlipidemia, acompañada a menudo de una elevación llamativa del colesterol sérico no esterificado. En la PBC se puede detectar en el suero una lipoproteína anormal (lipoproteína X), pero no es específica y puede aparecer en otras situaciones de colestasis. El déficit de sales biliares en el intestino origina una esteatorrea moderada y un trastorno de la absorción de

vitaminas liposolubles con hipoprotrombinemia. Los pacientes con PBC presentan concentraciones elevadas de cobre en el hígado, pero este dato es inespecífico y común a todos los trastornos que cursan con colestasis prolongada.

Diagnóstico

Hay que sospechar PBC en mujeres de mediana edad con prurito inexplicable o con concentraciones elevadas de fosfatasa alcalina en el suero, en las cuales pueden existir otros rasgos clínicos o de laboratorio indicativos de alteración prolongada de la excreción biliar. Aunque la positividad de la determinación de AMA en el suero es una importante prueba diagnóstica, existen falsos positivos y por tanto hay que realizar una biopsia hepática para confirmar el diagnóstico. En raras ocasiones, la determinación de AMA es negativa en pacientes con características histológicas de PBC. Es frecuente que los enfermos tengan anticuerpos contra la proteína E2 en aquellos análisis que utilizan estos antígenos específicos. En algunos casos que presentan características histológicas de PBC y AMA negativos, se detectan anticuerpos antinucleares o antimúsculo liso (como en la hepatitis autoinmunitaria), y en ellos se utiliza la denominación de *colangitis autoinmunitaria.* La evolución de este trastorno, sin embargo, se asemeja a la de la PBC. Si la determinación de AMA es negativa, hay que estudiar la vía biliar para excluir una obstrucción biliar extrahepática susceptible de resolución, en especial si se tiene en cuenta la frecuencia de colelitiasis concomitante.

Tratamiento

Aunque no existe ningún tratamiento específico para la PBC, se ha comprobado que el ursodiol mejora las características bioquímicas e histológicas y puede prolongar la supervivencia, en particular la supervivencia sin trasplante hepático (aunque este extremo todavía no está demostrado). El ursodiol debe administrarse en dosis de 13 a 15 mg/kg/ día, aunque dosis más bajas son a veces igual de eficaces para reducir los valores séricos de fosfatasa alcalina y aminotransferasa. Se debe administrar con alimento y se puede tomar en una dosis única al día. Los efectos secundarios son raros: se producen ocasionalmente intolerancia gastrointestinal (diarrea) y exantemas cutáneos. En pacientes con enfermedad avanzada se han descrito casos aislados de exacerbación grave del prurito. Es probable que el ursodiol actúe sustituyendo los ácidos biliares hidrofóbicos producidos de manera endógena por el ursodesoxicolato, un ácido biliar hidrófilo y relativamente poco tóxico.

Por desgracia, el ursodiol no evita la evolución final de la PBC que es predicha eficazmente por la puntuación de riesgo de Mayo, y la única "cura" probada es el trasplante de hígado. Los resultados de esta técnica en la PBC son excelentes, con supervivencia que supera la de los pacientes receptores de un trasplante hepático por la mayoría de las demás formas de hepatopatía terminal. Se ha descrito la recurrencia de la PBC después del trasplante hepático, pero es infrecuente, y la enfermedad recurrente es de lenta evolución. La mayoría de los pacientes siguen teniendo AMA positivos después del trasplante, y hasta un 25% presentan características histológicas de PBC en la biopsia hepática cinco años después. Otros tratamientos, como glucocorticoides, colquicina,

metotrexato, azatioprina, ciclosporina y tacrolimo han mostrado eficacia en series pequeñas de pacientes, aunque no se ha demostrado la eficacia de ninguno de ellos en ensayos clínicos adecuadamente controlados.

El alivio de los síntomas es también una parte importante del tratamiento de la PBC. Según se ha indicado, el ursodiol puede ser útil para el control de los síntomas y la mejoría subjetiva del paciente. Aunque el mecanismo del prurito rebelde no está totalmente aclarado, la colestiramina, una resina de administración oral con efecto secuestrante de las sales biliares, puede ser útil en dosis de 12 a 16 g/día para reducir el prurito y la hipercolesterolemia. Para el tratamiento del prurito se han probado con resultados variables rifampicina, antagonistas de los opiáceos (naloxona o naltrexona), ondansetrón, plasmaféresis y radiación ultravioleta. La esteatorrea puede reducirse mediante una dieta escasa en grasas y sustituyendo en ella los triglicéridos de cadena media por triglicéridos de cadena larga. Hay que administrar por vía parenteral y a intervalos regulares las vitaminas liposolubles A, D, E y K, para impedir o corregir la ceguera nocturna y la hipoprotrombinemia, respectivamente. Puede ser necesario administrar suplementos de cinc si la ceguera nocturna es resistente al tratamiento con vitamina A. Una parte importante del tratamiento de la PBC y de cualquier enfermedad colestática del hígado es el tratamiento de la osteoporosis y la osteomalacia. Es necesaria la práctica periódica de la densitometría ósea como método de "cribado" y administrar, según sea necesario, suplementos de calcio (1 500 mg/día), vitamina D (1 000 UI/día), agentes de bisfosfonato (como el alendronato) o los tres productos juntos, en caso de haber osteoporosis. La evolución de la PBC origina las complicaciones típicas de la hepatopatía avanzada (véase más adelante).

Cirrosis biliar secundaria

Etiología

La cirrosis biliar secundaria (SBC) se origina como consecuencia de la obstrucción prolongada parcial o completa del colédoco o de sus ramas principales. En los adultos, las causas más frecuentes de esta obstrucción son las estenosis posoperatorias o los cálculos biliares, generalmente con colangitis infecciosa sobreañadida. La pancreatitis crónica puede originar estenosis biliar y cirrosis secundaria. La SBC es también una importante complicación de la colangitis primaria esclerosante, un trastorno inmunitario progresivo del árbol biliar intrahepático y extrahepático (cap. 292). Los enfermos con tumores malignos del colédoco o del páncreas no suelen vivir lo suficiente para padecer SBC. En los niños, la atresia biliar congénita y la fibrosis quística son causas frecuentes de SBC. Los quistes del colédoco, si no se diagnostican, también pueden ser una causa rara de cirrosis biliar secundaria.

Anatomía patológica y patogenia

La obstrucción persistente de las vías biliares extrahepáticas origina: 1) estasis biliar y zonas focales de necrosis centrolobulillar seguidas de necrosis periportal; 2) proliferación y dilatación de los conductos y conductillos biliares portales; 3) colangitis estéril o infectada con acumulación de infiltrados de polimorfonucleares alrededor de los conductos biliares, y 4) dilatación progresiva de

los espacios portales por edema y fibrosis. La bilis extravasada desde los conductos biliares interlobulillares rotos y acumulada en zonas de necrosis periportal induce la formación de "lagos biliares", rodeados de células seudoxantomatosas ricas en colesterol. Al igual que en otras formas de cirrosis, la lesión se acompaña de regeneración del parénquima residual. Estas modificaciones conducen de modo gradual a una cirrosis finamente nodular. En general, son precisos al menos tres a 12 meses para que la obstrucción biliar produzca cirrosis. La eliminación de la obstrucción suele ir seguida de mejoría bioquímica y morfológica.

Manifestaciones clínicas

Los signos, síntomas y datos bioquímicos de la SBC son similares a los de la PBC. Los rasgos más llamativos suelen ser la ictericia y el prurito. Además, son característicos la fiebre y el dolor en el hipocondrio derecho, como reflejo de brotes de colangitis o de cólico biliar. Las manifestaciones de hipertensión portal sólo se detectan en casos avanzados. Hay que pensar en la posibilidad de SBC en cualquier paciente con datos clínicos y de laboratorio indicativos de obstrucción prolongada del flujo biliar, en especial si hay antecedentes de cirugía del árbol biliar o de litiasis, brotes de colangitis ascendente o dolor en el hipocondrio derecho. La colangiografía (percutánea o endoscópica) suele poner de manifiesto el proceso patológico subyacente. La biopsia hepática, aunque no siempre es necesaria desde el punto de vista clínico, puede demostrar el desarrollo de cirrosis.

Tratamiento

El aspecto más importante en la prevención y el tratamiento de la SBC es la eliminación de la obstrucción del flujo biliar, ya sea por métodos endoscópicos o quirúrgicos. La descompresión eficaz del árbol biliar se sigue de una mejoría significativa de los síntomas y de la supervivencia, incluso en pacientes con cirrosis ya establecida. Si no es posible aliviar la obstrucción, como ocurre en la colangitis esclerosante, los antibióticos pueden ser útiles a corto plazo para controlar la infección sobre-añadida o, si se administran de forma prolongada, como profilaxis para impedir episodios recurrentes de colangitis ascendente. Si no se alivia la obstrucción, ocurre una evolución gradual hacia la cirrosis avanzada y sus manifestaciones terminales.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Cirrosis cardíaca

Definición

La insuficiencia cardíaca derecha congestiva de naturaleza prolongada y grave puede originar una lesión crónica del hígado y cirrosis cardíaca. Los rasgos anatomopatológicos característicos de fibrosis y nódulos de regeneración permiten diferenciar la cirrosis cardíaca de la congestión pasiva y reversible del hígado debida a insuficiencia cardíaca aguda, y de la necrosis hepatocelular aguda ("hepatitis isquémica" o "choque hepático") secundaria a hipotensión e hipoperfusión hepáticas.

Etiología y anatomía patológica

En la insuficiencia cardíaca derecha, la transmisión retrógrada de la presión venosa elevada a través de la cava inferior y de las venas hepáticas origina congestión hepática. Los sinusoides hepáticos se dilatan e ingurgitan de sangre y el hígado se distiende a tensión. La congestión pasiva prolongada y la isquemia debida a la mala perfusión secundaria al decremento del gasto cardíaco producen necrosis de los hepatocitos centrolobulillares y fibrosis de estas zonas centrales. Finalmente, sobreviene una fibrosis centrolobulillar, con una irradiación estrellada característica de la extensión del colágeno a partir de la vena central. El examen macroscópico del hígado muestra gran cantidad de zonas rojas (congestivas) y pálidas (fibróticas) alternativas, aspecto que se conoce como "hígado en nuez moscada". Los avances en el control de las enfermedades cardíacas, y especialmente en el tratamiento quirúrgico, han reducido la frecuencia de la cirrosis cardíaca.

Manifestaciones clínicas

Se pueden detectar diversas alteraciones de las pruebas de función hepática, aunque ninguna de manera constante. La bilirrubina sérica suele estar ligeramente elevada, tanto la fracción conjugada como la no conjugada. En ocasiones se detectan aumentos ligeros o moderados de la fosfatasa alcalina y del tiempo de protrombina. También es característico un leve incremento de la AST, que puede ser transitoriamente muy notable tras un período de hipotensión generalizada intensa (choque hepático), momento en que el cuadro clínico puede parecerse al de una hepatitis vírica o inducida por fármacos. En casos de insuficiencia tricuspídea, el hígado puede ser pulsátil, pero este dato desaparece cuando se establece la cirrosis. En la insuficiencia cardíaca derecha prolongada el hígado es grande y duro y no suele doler. Los signos y síntomas de la insuficiencia cardíaca a menudo enmascaran los de la hepatopatía. La hemorragia por varices esofágicas es rara, pero la encefalopatía crónica puede ser llamativa, con un curso intermitente que refleja las oscilaciones en

la gravedad de la insuficiencia cardíaca derecha. La ascitis y el edema periférico, por lo general secundarios a la disfunción cardíaca subyacente, pueden verse agravados por la hepatopatía sobreañadida.

Diagnóstico

La presencia de un hígado duro y aumentado de tamaño, junto con signos de hepatopatía crónica en un paciente con valvulopatía, pericarditis constrictiva o cor pulmonale de larga evolución (>10 años), debe sugerir una cirrosis cardíaca. La biopsia hepática puede confirmar el diagnóstico, pero generalmente está contraindicada debido a ascitis o a coagulopatía. La coexistencia de una enfermedad crónica de corazón e hígado debe indicar también hemocromatosis (cap. 336), amiloidosis (cap. 310) u otras enfermedades infiltrantes.

El *síndrome de Budd-Chiari*, ocasionado por la oclusión de las venas hepáticas o de la vena cava inferior, puede confundirse con hepatomegalia congestiva aguda. En este síndrome, el hígado está muy agrandado y es doloroso, y existe ascitis intensa y resistente al tratamiento. Sin embargo, es notable la ausencia de signos y síntomas de insuficiencia cardíaca. La causa más frecuente es trombosis de las venas hepáticas, generalmente en el contexto de policitemia rubra vera, síndromes mieloproliferativos, hemoglobinuria paroxística nocturna, empleo de anticonceptivos orales u otras situaciones de hipercoagulabilidad; también puede ser consecuencia de invasión de la vena cava inferior por un tumor, como el carcinoma renal o hepatocelular. En Japón, la causa más frecuente del síndrome es la obstrucción membranosa idiopática de la vena cava inferior. La flebografía hepática, o la biopsia, que muestra congestión centrolobulillar y dilatación sinusoidal en ausencia de insuficiencia cardíaca derecha, establecen el diagnóstico de síndrome de Budd-Chiari. La enfermedad venooclusiva, que afecta las ramas sublobulillares de las venas hepáticas y las vénulas hepáticas, puede ser consecuencia de irradiación hepática, tratamiento con determinados medicamentos antineoplásicos o ingestión de alcaloides pirrolidicínicos presentes en algunas infusiones ("enfermedad por infusión de hierbas"), y remedar una hepatomegalia congestiva.

Tratamiento

La prevención o el tratamiento de la cirrosis cardíaca dependen del diagnóstico y del tratamiento de la enfermedad cardiovascular subyacente. La mejoría de la función cardíaca suele ir seguida de mejoría de la función hepática y estabilización de la hepatopatía.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Cirrosis metabólicas, hereditarias, secundarias a medicamentos y otras

(Véase cuadro 289-1.) Otros muchos procesos, incluidos los originados por la gama de factores etiológicos citada en el cuadro 289-1, pueden causar cirrosis o hepatitis. Aunque algunas de estas enfermedades muestran rasgos clínicos o morfológicos característicos, las manifestaciones de la cirrosis son independientes en gran medida del mecanismo patógeno subyacente.

Cuadro 289-2. Algunas causas de fibrosis hepática no cirrótica

Hipertensión portal idiopática (fibrosis portal no cirrótica, síndrome de Banti); existen tres variantes:
Fleboesclerosis y fibrosis intrahepáticas
Esclerosis de las venas porta y esplénica
Trombosis de las venas porta y esplénica
Esquistosomosis (fibrosis en "tallo de pipa" con hipertensión portal presinusoidal)
Fibrosis hepática congénita (puede acompañarse de enfermedad poliquística del hígado y los riñones)

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

McGraw-Hill Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Fibrosis no cirrótica del hígado

Varias enfermedades, tanto congénitas como adquiridas, pueden acompañarse de fibrosis hepática localizada o generalizada. Se diferencian de la cirrosis por la ausencia de lesión hepatocelular y la falta de actividad regenerativa nodular. Las manifestaciones clínicas en estos casos se deben sobre todo a hipertensión portal. Los distintos tipos de estos trastornos se enumeran en el cuadro 289-2; a excepción de la esquistosomosis en algunas zonas del mundo, todas estas alteraciones son relativamente raras.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Principales complicaciones de la cirrosis

La evolución clínica de los pacientes con cirrosis avanzada se complica a menudo con una serie de secuelas importantes, independientes de la etiología de la hepatopatía de base. Estas complicaciones son hipertensión portal y sus consecuencias (p. ej., varices gastroesofágicas y esplenomegalia), ascitis, encefalopatía hepática, peritonitis bacteriana espontánea, síndrome hepatorrenal y carcinoma hepatocelular.

Hipertensión portal

Definición y patogenia

La presión normal en la vena porta es baja (5 a 10 mmHg) porque la resistencia vascular en los sinusoides hepáticos es mínima. La hipertensión portal (>10 mmHg) suele deberse a aumento de la resistencia al flujo sanguíneo portal. Dado que el sistema venoso porta carece de válvulas, la resistencia ejercida en cualquier nivel de dicho sistema, entre las cavidades cardíacas derechas y los vasos esplácnicos, induce la transmisión retrógrada de una presión elevada. La resistencia puede aumentar a tres niveles con respecto a los sinusoides hepáticos: 1) presinusoidal, 2) sinusoidal y 3) postsinusoidal. La obstrucción del compartimiento venoso *presinusoidal* puede localizarse anatómicamente fuera del hígado (p. ej., trombosis de la vena porta) o dentro de él, pero a un nivel funcional proximal a los sinusoides hepáticos, de modo que el parénquima hepático no se ve expuesto a la presión venosa elevada (p. ej., esquistosomosis).

La obstrucción *postsinusoidal* puede originarse también fuera del hígado, a la altura de las venas suprahepáticas (p. ej., síndrome de Budd-Chiari) o de la vena cava inferior, o, con menor frecuencia, dentro del hígado (p. ej., enfermedad venooclusiva). Cuando la cirrosis se complica con hipertensión portal, el aumento de la resistencia suele ser *sinusoidal.* Si bien la diferenciación entre procesos presinusoidales, sinusoidales y postsinusoidales es conceptualmente interesante, el aumento de la resistencia al flujo portal en un paciente dado puede acaecer en más de un nivel. La hipertensión portal puede deberse también a un aumento del flujo sanguíneo (p. ej., esplenomegalia masiva o fístulas arteriovenosas), pero la baja resistencia al flujo de salida del hígado normal determina que este problema clínico se presente en raras ocasiones.

La *cirrosis* es la causa más frecuente de hipertensión portal en Estados Unidos. Más de 60% de los pacientes con cirrosis tienen hipertensión portal clínicamente significativa. La *obstrucción de la vena porta* es la segunda causa por orden de frecuencia; puede ser idiopática o aparecer como

consecuencia de cirrosis, infección, pancreatitis o traumatismo abdominal. La trombosis idiopática de la vena porta puede ocurrir en diversos estados de hipercoagulabilidad, como policitemia vera; trombocitemia esencial; déficit de proteína C, proteína S o antitrombina III; resistencia a la proteína C activada (factor V Leiden); y mutación del gen de la protrombina (G20210A). La trombosis de la vena porta puede ser idiopática, aunque es posible que algunos de los pacientes así clasificados padezcan un trastorno mieloproliferativo oculto. La trombosis de las venas suprahepáticas (síndrome de Budd-Chiari) y la enfermedad venooclusiva son causas relativamente raras de hipertensión portal (véase antes). La oclusión de la vena porta puede producir una hematemesis masiva por varices gastroesofágicas, pero la ascitis suele aparecer sólo si existe cirrosis. La fibrosis portal no cirrótica (cuadro 289-2) es responsable sólo de algunos casos de hipertensión portal.

Manifestaciones clínicas

Las principales manifestaciones clínicas de la hipertensión portal son hemorragia por varices gastroesofágicas, esplenomegalia con hiperesplenismo, ascitis, y encefalopatía hepática aguda y crónica. Estos trastornos guardan cierta relación con el desarrollo de derivaciones colaterales portosistémicas. La ausencia de válvulas en el sistema porta facilita el flujo retrógrado (hepatófugo) de la sangre desde el sistema venoso porta de presión elevada a la circulación venosa generalizada, cuya presión es más baja. Los principales lugares en que se establece flujo colateral son las venas situadas alrededor del recto (hemorroides), la unión cardioesofágica (varices esofagogástricas), el espacio retroperitoneal y el ligamento falciforme del hígado (colaterales periumbilicales o de la pared abdominal). Las colaterales de la pared abdominal aparecen como venas epigástricas tortuosas que emergen radialmente del ombligo y se dirigen hacia el xifoides y el reborde costal (cabeza de Medusa).

Un indicador frecuente de la presencia de cirrosis en un paciente vigilado por una hepatopatía crónica es el progresivo descenso en el recuento plaquetario. Un recuento en el límite bajo de la normalidad puede ser el primer indicio de progresión a cirrosis. Finalmente, puede ocurrir un marcado descenso de las plaquetas (de 30 000 a 60 000/μl) y de los linfocitos.

Diagnóstico

En los pacientes con enfermedad hepática conocida, la existencia de hipertensión portal suele manifestarse por esplenomegalia, ascitis, encefalopatía o varices esofágicas. A su vez, cualquiera de estas alteraciones debe motivar un estudio del paciente para detectar la presencia de hipertensión portal y hepatopatía subyacentes. La forma más fiable de detectar las varices es la esofagoscopia fibroóptica; su existencia es un apoyo indirecto del diagnóstico de hipertensión portal. La resonancia magnética y la tomografía computadorizada con medio de contraste intravenoso también son métodos sensibles para detectar circulación colateral en la hipertensión portal. Aunque no suele ser necesario, se puede medir directamente la presión dentro de la vena porta mediante cateterismo percutáneo y transhepático con aguja fina, o indirectamente por cateterismo transyugular de las venas suprahepáticas. Deben medirse las presiones libre y de enclavamiento dentro de las venas

suprahepáticas. La presión de enclavamiento está elevada en la hipertensión portal sinusoidal y postsinusoidal, y por tanto en las cirrosis, pero suele ser normal en la hipertensión portal presinusoidal. En los pacientes en que es necesario disponer de más datos [p. ej., durante la evaluación preoperatoria previa a una derivación (o cortocircuito) portosistémica], o cuando no se puede efectuar el cateterismo percutáneo, puede ser útil la angiografía mesentérica y hepática. Debe prestarse especial atención a la fase venosa, para comprobar la permeabilidad de la vena porta y la dirección del flujo sanguíneo portal.

Tratamiento

Aunque el tratamiento suele estar orientado a las complicaciones específicas de la hipertensión portal, a veces se intenta reducir la presión en el sistema venoso porta. Durante muchos años se utilizaron métodos quirúrgicos de descompresión para reducir la presión portal en pacientes con varices esofágicas sangrantes (véase más adelante). Sin embargo, las intervenciones para establecer derivaciones portosistémicas no mejoran las tasas de supervivencia en pacientes con cirrosis. En la actualidad se puede conseguir una descompresión no quirúrgica mediante la colocación percutánea de una derivación portosistémica, denominada *cortocircuito portosistémico intrahepático transyugular* (*transjugular intrahepatic postosystemic shunt*, TIPS). El *bloqueo adrenérgico beta* con propranolol o nadolol disminuye la presión portal mediante sus efectos vasodilatadores tanto sobre el lecho arterial esplácnico como sobre el sistema venoso porta, a lo que se une la reducción del gasto cardíaco. Este tratamiento se ha mostrado eficaz en la profilaxis de la primera hemorragia por varices y en la prevención secundaria de nuevos episodios una vez que se ha producido el primero. El tratamiento de individuos con secuelas clínicamente importantes de hipertensión porta, y en particular la hemorragia de varices, se ajusta para que disminuya el gradiente tensional venoso hepático ([*hepatic venous pressure gradient*, HVPG] = presión venosa hepática capilar − presión venosa hepática libre) a menos de 12 mmHg o 20% de la cifra inicial. Si es imposible o no practicable la reducción del HVPG, es razonable disminuir 25% el pulso en reposo, si no existen contraindicaciones para tal medida terapéutica.

Una actitud terapéutica enérgica en pacientes con hepatitis y cirrosis alcohólica, hepatitis crónica activa u otras enfermedades hepáticas puede disminuir la presión portal y el tamaño de las varices. En general, sin embargo, la hipertensión portal secundaria a cirrosis no es reversible. En pacientes seleccionados adecuadamente, el trasplante hepático puede ser beneficioso.

Hemorragia por varices

Patogenia

Aunque una hemorragia copiosa puede originarse en cualquier punto donde haya colaterales venosas portosistémicas, el asiento más común de esta complicación son las varices situadas en la unión gastroesofágica. Los factores que colaboran a la hemorragia por varices gastroesofágicas no se conocen por completo, pero incluyen el grado de hipertensión portal (>12 mmHg) y el tamaño de las varices.

Manifestaciones clínicas y diagnóstico

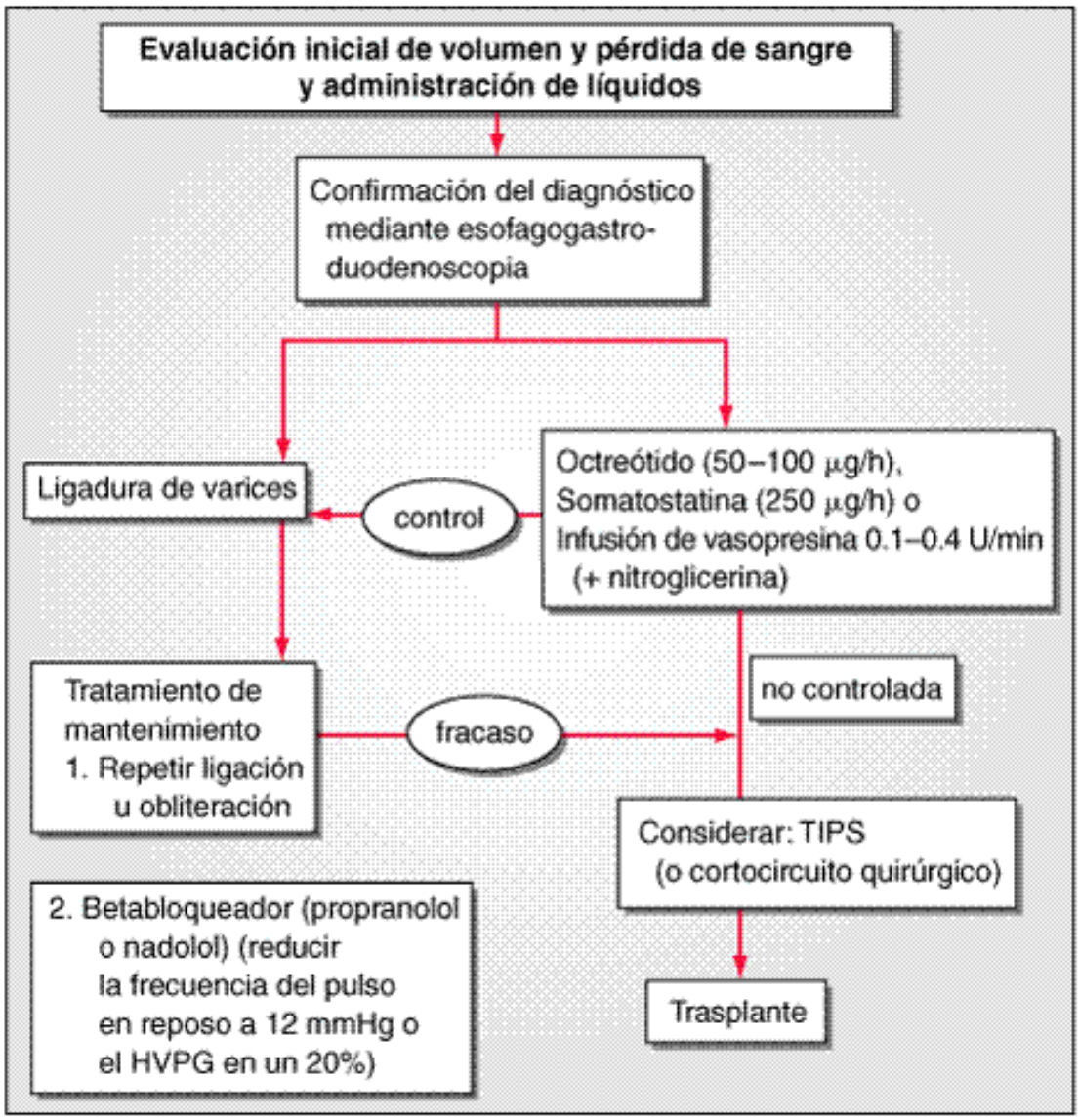
La hemorragia por varices puede aparecer sin que haya habido ningún factor desencadenante obvio, y a menudo causa una hematemesis indolora pero masiva, con o sin melena. Los signos acompañantes van desde taquicardia ortostática leve hasta choque profundo, dependiendo de la cantidad de sangre perdida y del grado de hipovolemia. Dado que la hemorragia en los pacientes con varices puede proceder de otras lesiones gastrointestinales (p. ej., úlcera péptica o gastritis), es importante excluir otros puntos sangrantes, incluso en pacientes que ya habían sangrado antes por varices. La endoscopia es el mejor modo de evaluar la hemorragia digestiva alta en pacientes con hipertensión portal conocida o presunta.

Tratamiento

Tratamiento de la hemorragia aguda

(véase fig. 289-1) La hemorragia por varices es una situación de urgencia que pone en peligro la vida. La evaluación clínica rápida y la reposición activa de la pérdida sanguínea para mantener el volumen intravascular son aspectos esenciales que tienen preferencia sobre la práctica de estudios diagnósticos y sobre las actuaciones dirigidas específicamente a detener la hemorragia. Sin embargo, un aporte excesivo de líquidos puede incrementar la presión portal y con ello la hemorragia, por lo que debe evitarse. En los pacientes con coagulopatía es importante aportar factores de coagulación administrando plasma fresco congelado. Es preferible mantener a los pacientes en una unidad de cuidados intensivos, y se debe vigilar estrechamente la presión venosa central o la presión de enclavamiento pulmonar, la diuresis y el estado mental. Cuando el paciente esté hemodinámicamente estable debe centrarse la atención en la práctica de estudios diagnósticos específicos (en especial endoscopia) y en otros métodos terapéuticos para prevenir la persistencia o la reaparición de la hemorragia.

FIGURA 289-1.



Enfoque terapéutico de un paciente con varices esofágicas sangrantes. El empleo de un betabloqueador es el único tratamiento que ha demostrado eficacia profiláctica en un paciente que nunca ha sangrado. TIPS, cortocircuito portosistémico transyugular intrahepático; HVPG, gradiente hepático de presión venosa.

Alrededor de la mitad de los episodios de hemorragia por varices cesan de manera espontánea, aunque el riesgo de que reaparezca la hemorragia es muy elevado. El tratamiento médico de la hemorragia aguda por varices se basa en el uso de vasoconstrictores (somatostatina/octreótido o vasopresina), taponamiento con globo, y ligadura endoscópica con bandas (*endoscopic variceal ligation*, EVL) o bien esclerosis endoscópica de las varices (escleroterapia). La infusión intravenosa de *vasopresina* en dosis de 0.1 a 0.4 U/min origina una vasoconstricción generalizada que reduce el flujo sanguíneo en el sistema venoso porta. La infusión intravenosa de vasopresina es tan eficaz como su administración intraarterial selectiva. El control de la hemorragia se logra hasta en 80% de los casos, pero la hemorragia recidiva en más de la mitad de los pacientes cuando se reduce la dosis o se suspende la vasopresina. Además, el tratamiento con vasopresina puede acompañarse de diversos efectos secundarios graves, como isquemia cardíaca o gastrointestinal, insuficiencia renal aguda e hiponatriemia. El uso simultáneo de venodilatadores, como la nitroglicerina en infusión intravenosa o el dinitrato de isosorbida en administración sublingual, puede incrementar la eficacia de la vasopresina y reducir las complicaciones. La *somatostatina* y su análogo, el *octreótido*, son

vasoconstrictores esplácnicos directos. En algunos estudios la somatostatina, administrada en un bolo inicial de 250 μg, seguida de una infusión constante (250 μg/h), ha sido tan eficaz como la vasopresina. El octreótido, en dosis de 50 a 100 μg/h, también es eficaz. Estos medicamentos pueden ser preferibles a la vasopresina, puesto que ofrecen una eficacia similar con menos complicaciones. Si la hemorragia es demasiado copiosa o no se dispone de la posibilidad de realizar endoscopia, se puede conseguir el *taponamiento con globo* de las varices sangrantes colocando una sonda con globos gástrico y esofágico de luz triple (Sengstaken-Blakemore) o cuádruple (Minnesota). Antes de colocar una de estas sondas es necesario realizar intubación endotraqueal, dado el elevado riesgo de aspiración. Una vez introducida la sonda hasta el estómago, se hincha el globo gástrico y se tira de la sonda hasta que éste se coloca en el cardias. Si la hemorragia no cesa, se hincha el globo esofágico para proporcionar un taponamiento suplementario. Se producen complicaciones en 15% o más de los pacientes, entre ellas neumonitis por aspiración y rotura esofágica.

Si se dispone de la *intervención endoscópica* habrá que utilizarla como tratamiento de primera línea para cohibir inmediatamente la hemorragia (caps. 37 y 272). En vez de la inyección de esclerosantes por vía endoscópica para la hemostasia de la hemorragia aguda por varices se utiliza ahora EVL, en que las varices del esófago son ligadas y "estranguladas" por pequeños anillos circulares elásticos colocados por vía endoscópica. La EVL también inhibe la hemorragia aguda incluso en 90% de los casos y es un método que debe repetirse hasta obliterar todas las varices.

El tratamiento operatorio de la hipertensión porta y la hemorragia de varices entraña la creación de una derivación portosistémica que permite descomprimir el sistema porta. Se han utilizado dos tipos de derivaciones de esa índole: las no selectivas, que descomprimen todo el sistema porta, y las selectivas, que descomprimen sólo las varices en tanto conservan la corriente sanguínea al propio hígado. Las derivaciones no selectivas comprenden las anastomosis portocava terminolateral y laterolateral y la esplenorrenal proximal; las selectivas abarcan la esplenorenal distal. Hay mayor posibilidad de que las primeras (no selectivas) sean complicadas por encefalopatía que las segundas (selectivas). Las derivaciones no selectivas portosistémicas realizadas como técnica de urgencia pueden inhibir la hemorragia aguda, pero la operación de esa índole por lo común se utiliza sólo como último recurso, porque la mortalidad operatoria temprana puede ser alta.

En el TIPS, una técnica desarrollada para crear un cortocircuito portosistémico a través de un abordaje percutáneo, se coloca en las venas suprahepáticas, bajo control angiográfico, una endoprótesis (*stent*) metálica expansible y luego del propio tejido hepático, para crear una comunicación portocava directa. Esta técnica ofrece una alternativa a la cirugía en casos de hemorragia resistente secundaria a hipertensión portal. Sin embargo, es frecuente que los tubos expansibles (*stents*) se estenosen u ocluyan al cabo de varios meses, lo que obliga a practicar un segundo TIPS o a utilizar un tratamiento alternativo. Puede ocurrir encefalopatía después del TIPS igual que en los cortocircuitos quirúrgicos, y resulta especialmente problemática en los ancianos y en los pacientes con encefalopatía previa. El TIPS debe reservarse para los individuos en los que

falla el tratamiento médico o endoscópico, y para los que tienen un alto riesgo quirúrgico. EL TIPS puede ser útil como "puente" para los pacientes con cirrosis terminal que están a la espera de un trasplante hepático. Algunos especialistas han recomendado la práctica de métodos como el corte (transección) esofágico para tratar la hemorragia aguda de varices, pero no se ha corroborado su eficacia, y las técnicas implicadas suelen considerarse un "último recurso".

El tratamiento de las varices fúndicas sangrantes, solas o combinadas con varices esofágicas, es más difícil, dado que en general tanto la esclerosis endoscópica como las bandas no resultan eficaces. Está indicado emplear tratamiento farmacológico, mientras que no se deben intentar ni el TIPS ni el cortocircuito quirúrgico por su alto riesgo y la alta tasa de resangrado. En el caso de las varices gástricas aisladas se debe buscar específicamente una trombosis de la vena esplénica, ya que la esplenectomía es curativa.

Prevención de la primera hemorragia

En sujetos con varices grandes ("de alto riesgo") que nunca han sangrado, al parecer las medidas profilácticas a base de antiadrenérgicos beta no selectivos (propranolol o nadolol) disminuyen la incidencia de hemorragia 40 a 50% y prolongan la supervivencia. Por tales razones, conviene el "cribado" en busca de varices por medio de endoscopia en cirróticos; algunos autores han sugerido repetir tal medida cada 24 meses.

La colocación de bandas en varices esofágicas como método profiláctico en caso de no haber hemorragia probada no puede recomendarse, pero una notificación sugirió que tal procedimiento pudiera ser más eficaz que los betabloqueadores para la prevención primaria de la hemorragia de varices en sujetos de alto riesgo.

Prevención de hemorragia recurrente

La obliteración de las varices por ligadura con banda colocada por endoscopia disminuye más de 50% el riesgo de hemorragia recurrente. También se ha demostrado beneficio con los agentes farmacológicos. La utilidad de los betabloqueadores pudiera ser menoscabada por la hipotensión concomitante, pero diversos estudios han demostrado su utilidad para la prevención secundaria de hemorragia recurrente de varices. La farmacoterapia y la terapia endoscópica son similares en cuanto a la disminución global del riesgo de nuevas hemorragias, pero el subgrupo de enfermos en quienes se obtiene una respuesta hemodinámica a la farmacoterapia al parecer obtiene beneficio en su supervivencia.

Los sujetos con hipertensión porta en ausencia de contraindicaciones específicas deben recibir propranolol o nadolol en dosis que disminuyan 25% la frecuencia cardíaca (sujeto en reposo) o reduzcan el HVPG a 12 mmHg o 20% por debajo de la cifra inicial o basal, si tal método es practicable. El propranolol también evita la reaparición de la hemorragia causada por alguna gastropatía intensa por hipertensión porta en cirróticos. No se ha definido cuál es la combinación óptima de terapia endoscópica y farmacoterapia para evitar las hemorragias recurrentes.

No hay certeza de la utilidad de las operaciones para crear derivaciones portosistémicas después de

inhibir inicialmente la hemorragia por medios no quirúrgicos. Las derivaciones hechas con técnicas operatorias aminoran eficazmente el peligro de hemorragia recurrente, pero la mortalidad global de los pacientes que se someten a dicha cirugía es similar a la de pacientes no operados. La cifra de fallecimientos por hemorragia recurrente en individuos a quienes se practican operaciones portosistémicas es menor que en sujetos no operados, pero tal ventaja es anulada por la cifra mayor de morbilidad (complicaciones) por encefalopatía, y el sujeto muere de insuficiencia hepática progresiva. Cada vez con más frecuencia se reserva la práctica de derivaciones portosistémicas con fines terapéuticos para individuos que presentan nuevas hemorragias a pesar de la terapia endoscópica seriada.

Gastropatía de la hipertensión portal

Aunque la hemorragia por varices es la complicación hemorrágica más frecuente de la hipertensión portal, muchos pacientes sufren una gastropatía congestiva por la hipertensión venosa. En este trastorno, que se diagnostica endoscópicamente, la mucosa está ingurgitada y friable. Se produce una hemorragia mucosa lenta y mantenida, en lugar de la hemorragia brusca característica de las varices. En ocasiones el bloqueo adrenérgico beta con propranolol (que reduce la presión arterial esplácnica además de la presión portal) consigue mejorar este trastorno. Los inhibidores de la bomba de protones y otros medicamentos útiles en el tratamiento de la enfermedad péptica no suelen ser eficaces en este proceso.

Esplenomegalia

Definición y patogenia

La esplenomegalia congestiva es frecuente en los pacientes con hipertensión portal grave. En raras ocasiones, una esplenomegalia masiva debida a una enfermedad no hepática origina hipertensión portal por aumento de flujo sanguíneo en la vena esplénica.

Manifestaciones clínicas

Aunque suele ser asintomática, la esplenomegalia puede ser masiva y contribuir a la trombocitopenia o pancitopenia de la cirrosis. Si no existe cirrosis, la esplenomegalia asociada a hemorragia por varices debe sugerir el diagnóstico de trombosis de la vena esplénica.

Tratamiento

La esplenomegalia no suele requerir tratamiento específico, aunque en ocasiones la existencia de un bazo muy grande puede hacer necesaria una esplenectomía cuando se lleva a cabo el cortocircuito quirúrgico. Sin embargo, hay que señalar que la esplenectomía no acompañada de la realización de un cortocircuito puede incrementar la presión portal y originar una trombosis de la vena porta. La esplenectomía está también indicada si la esplenomegalia es la causa, y no la consecuencia, de la hipertensión portal (como en la trombosis de la vena esplénica). La trombocitopenia no suele ser tan grave para requerir por sí sola la extirpación del bazo. La esplenectomía debe evitarse en pacientes candidatos a un trasplante hepático.

Ascitis

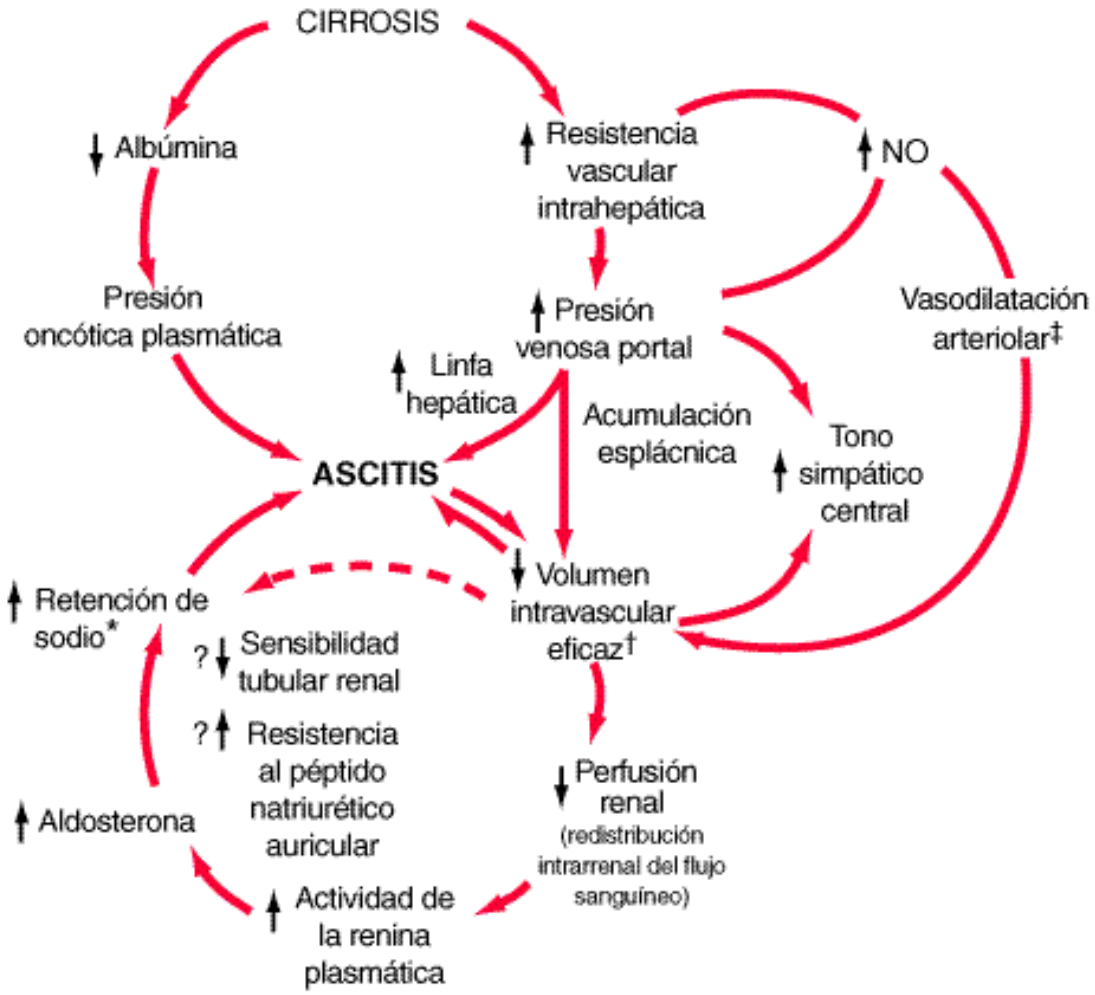
Definición

La ascitis es la acumulación excesiva de líquido libre dentro de la cavidad peritoneal. Se da con mayor frecuencia en pacientes con cirrosis y otras formas graves de hepatopatía, pero hay una serie de trastornos que pueden producir ascitis trasudativa o exudativa (cap. 39).

Patogenia

La acumulación de líquido ascítico representa una situación de exceso corporal total de sodio y agua, pero no se conoce con exactitud el acontecimiento que pone en marcha este desequilibrio. Se han propuesto tres teorías (fig. 289-2). La teoría del "llenado insuficiente" sugiere que el trastorno inicial es la retención inadecuada de líquido dentro del lecho vascular esplácnico, debido a la hipertensión portal y al consiguiente descenso del volumen sanguíneo circulante eficaz. Según esta teoría, el riñón detecta el aparente descenso del volumen intravascular (llenado insuficiente) y responde reteniendo sal y agua. La teoría del "rebosamiento" sugiere que el trastorno primario es una retención inadecuada de agua y sal por el riñón en ausencia de decremento de volumen. Una tercera teoría más reciente, la hipótesis de la vasodilatación arterial periférica, unifica las teorías anteriores y explicaría la combinación de hipotensión arterial y aumento del gasto cardíaco con las elevadas concentraciones de sustancias vasoconstrictoras que se detectan sistemáticamente en los pacientes con cirrosis y ascitis. También aquí la retención de sodio se considera secundaria al llenado arterial insuficiente a consecuencia de un aumento desproporcionado del compartimiento intravascular, debido a la vasodilatación arteriolar más que a decremento del volumen intravascular. Según esta teoría, la hipertensión portal origina una vasodilatación arteriolar esplácnica, mediada posiblemente por el óxido nítrico, que determina un llenado insuficiente del espacio vascular arterial y provoca un estímulo mediado por barorreceptores del sistema renina-angiotensina, del tono simpático y de la liberación de hormona antidiurética.

FIGURA 289-2.



Múltiples factores implicados en la aparición de la ascitis. Los conceptos actualmente aceptados sugieren que el factor desencadenante puede ser la retención primaria de sodio (* "flujo aumentado"), la reducción efectiva del volumen intravascular, († "llenado insuficiente") o la vasodilatación arteriolar (‡ "vasodilatación"). NO, óxido nitroso (*nitric oxide*).

Con independencia del acontecimiento desencadenante, hay una serie de factores que contribuyen a la acumulación de líquidos en la cavidad abdominal (fig. 289-2). Ha quedado bien documentada la existencia de concentraciones elevadas de adrenalina y noradrenalina. Se produce un *aumento del estímulo simpático central* en los pacientes con cirrosis y ascitis, pero no en los que sólo tienen cirrosis. El aumento del tono simpático reduce la natriuresis al activar el sistema renina-angiotensina y reducir la sensibilidad al péptido natriurético auricular. La *hipertensión portal* desempeña un importante cometido en la formación de ascitis al incrementar la presión hidrostática dentro del lecho capilar esplácnico. La *hipoalbuminemia* y el *descenso de la presión oncótica plasmática* también favorecen la salida de líquido desde el plasma a la cavidad peritoneal, por lo que la ascitis no es común en los pacientes cirróticos salvo que coincidan la hipertensión arterial y la hipoalbuminemia. La linfa hepática puede exudar libremente en la superficie del hígado cirrótico, debido a la distorsión y a la obstrucción de los sinusoides y de los linfáticos hepáticos, contribuyendo de este modo a la formación de ascitis. Al contrario de lo señalado acerca de la trasudación de líquido desde el lecho vascular portal, la linfa hepática puede verterse a la cavidad peritoneal incluso aunque no haya hipoproteinemia marcada, porque el revestimiento endotelial de los sinusoides hepáticos es discontinuo. Este mecanismo puede ser el responsable de la elevada

concentración de proteínas en el líquido ascítico de algunos pacientes con enfermedad venooclusiva o síndrome de Budd-Chiari.

Los *factores renales* también tienen un cometido importante en la perpetuación de la ascitis. Los enfermos con ascitis no son capaces de eliminar una sobrecarga hídrica de manera normal. Presentan un incremento de la reabsorción renal de sodio tanto en el túbulo proximal como en el distal, en este último como consecuencia del incremento de la actividad de renina plasmática y el consiguiente hiperaldosteronismo secundario. En muchos pacientes puede colaborar en grado importante la pérdida de sensibilidad frente al péptido natriurético auricular circulante, cuyas concentraciones suelen estar elevadas en los enfermos con cirrosis y ascitis. Esta pérdida de sensibilidad se ha puesto de manifiesto en los pacientes con mayor reducción de la excreción de sodio, que también muestran normalmente baja presión arterial y notable hiperactividad del eje renina-aldosterona. La vasoconstricción renal, debida tal vez a un aumento de las concentraciones plasmáticas de prostaglandinas o catecolaminas, puede contribuir también a la retención de sodio. Recientemente se ha sugerido la posible intervención de la endotelina, un potente péptido vasoconstrictor. Aunque algunos autores han detectado concentraciones elevadas de endotelina, otros no lo han confirmado.

Manifestaciones clínicas y diagnóstico

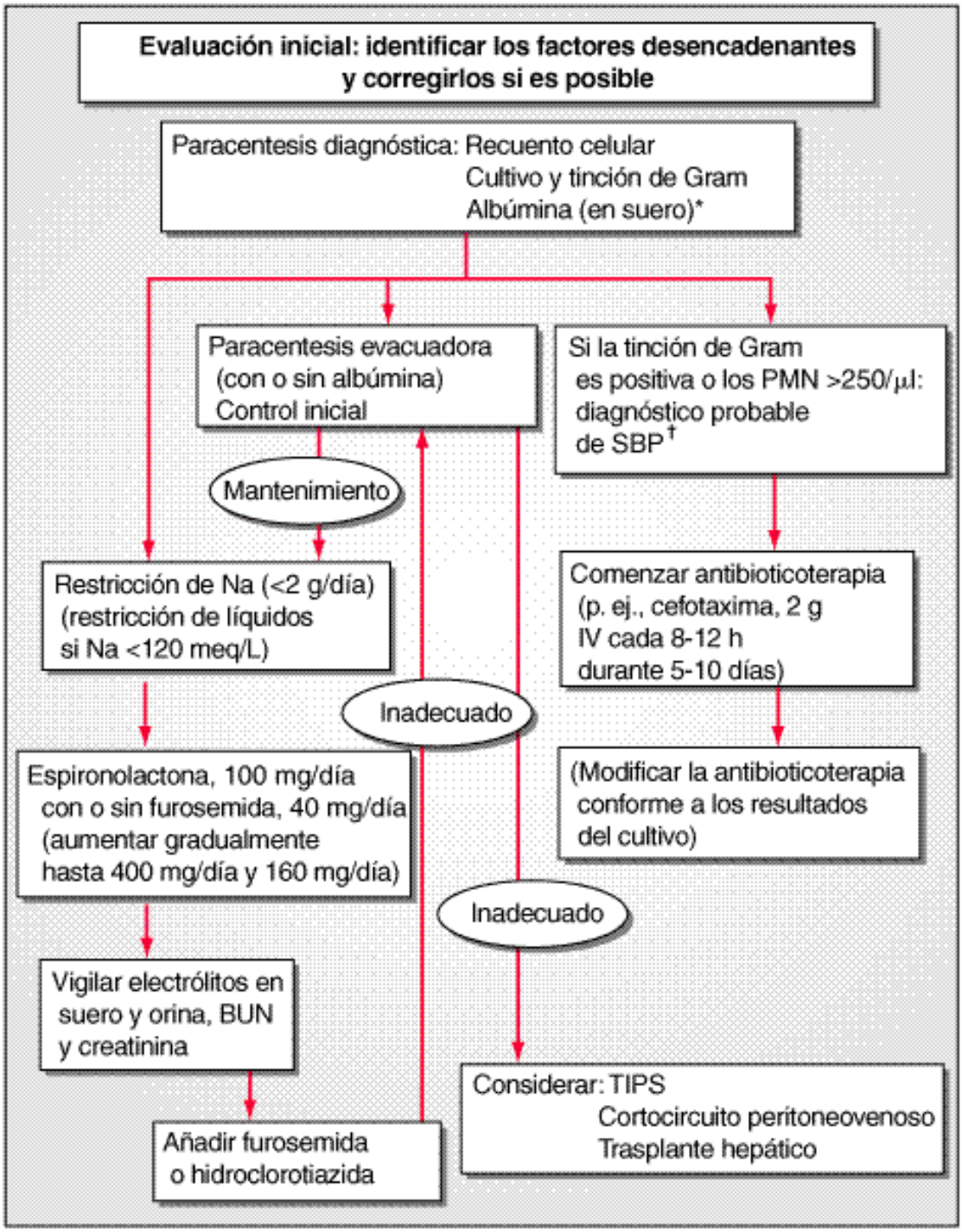
Por lo general, el paciente nota que tiene ascitis al observar un aumento del perímetro abdominal. Una acumulación más notoria de líquido puede causar dificultad respiratoria por la elevación del diafragma. Cuando el volumen de líquido acumulado supera los 500 ml, la ascitis puede ponerse de manifiesto en la exploración física ante la demostración de matidez cambiante, de oleada ascítica o de distensión de los vacíos. La exploración ecográfica, preferiblemente con Doppler, puede detectar cantidades menores de ascitis y debe realizarse cuando la exploración física es equívoca o cuando no hay certeza sobre el origen de una ascitis de aparición reciente (p. ej., para excluir síndrome de Budd-Chiari).

Tratamiento

(Véase fig. 289-3) En el paciente cuya ascitis haya aparecido o aumentado recientemente debe realizarse un estudio exhaustivo para identificar factores desencadenantes, tales como consumo excesivo de sal, incumplimiento del régimen farmacológico, infección sobreañadida, empeoramiento de la hepatopatía, trombosis de la vena porta o aparición de un carcinoma hepatocelular. Cuando se observa ascitis en el seno de una hepatopatía aguda grave, su desaparición suele indicar una mejoría de la función hepática. Lo más frecuente es que la ascitis aparezca en pacientes con función hepática estable o que se deteriore gradualmente. Debe realizarse paracentesis con aguja de pequeño calibre al estudiar por primera vez al enfermo cirrótico con ascitis y ante cualquier empeoramiento clínico posterior. Debe obtenerse una pequeña cantidad de líquido (<200 ml) y analizarlo para descartar infección, tumor u otras posibles causas y complicaciones de la ascitis. La intervención terapéutica está indicada tanto para prevenir las posibles complicaciones como para

controlar el aumento progresivo de la ascitis, que puede ser tan copiosa que origine incomodidad física. En los pacientes con ascitis moderada el tratamiento puede prescribirse en régimen ambulatorio y debe ser suave y gradual (véase más adelante). El objetivo es inducir una disminución ponderal máxima de 1 kg/día si hay ascitis y edema periférico, y de 0.5 kg/día en los pacientes que sólo tienen ascitis. En algunos enfermos, en especial los que tienen gran cantidad de líquido, puede ser aconsejable la hospitalización para controlar diariamente el peso, vigilar a menudo las concentraciones de electrólitos y garantizar el cumplimiento terapéutico. Aunque con frecuencia se usan las mediciones del perímetro abdominal como índice de la disminución de líquidos, suelen ser poco fiables.

FIGURA 289-3.



Enfoque terapéutico de un paciente con ascitis [y peritonitis bacteriana espontánea (SBP)]. PMN, leucocitos polimorfonucleares; TIPS, cortocircuito portosistémico intrahepático transyugular. *Calcular el SAAG [gradiente de albúmina entre suero y ascitis (serum ascites albumin gradient) = albúmina sérica − albúmina en líquido ascítico (g/100 ml)] para confirmar el amplio gradiente (>1.1 g/100 ml) propio de la hipertensión portal. † Si los PMN son >250/μl pero el cultivo es negativo = ascitis neutrófila con cultivo negativo; iniciar antibioticoterapia empírica y repetir (la paracentesis diagnóstica) a las 48 h; si el cultivo es positivo pero los PMN son <250/μl = bacterioascitis monomicrobiana no neutrófila; repetir la paracentesis diagnóstica; tratar si los PMN son >250/μl; si hay infección polimicrobiana, descartar peritonitis secundaria. U_{Na}, sodio en orina; U_{Ka}, potasio en orina; BUN, nitrógeno de la urea sanguínea (*blood urea nitrogen*).

El aspecto más importante del tratamiento es la restricción de sal. Una dieta con 800 mg de sodio (2 g de NaCl) suele ser adecuada para inducir un balance negativo de sodio y facilitar la diuresis. Las probabilidades de respuesta con la prescripción exclusiva de restricción de sal son mayores si la ascitis es de aparición reciente, la hepatopatía subyacente es reversible, puede corregirse un factor desencadenante o el paciente presenta eliminación urinaria de sodio elevada (>25 mmol/día) con función renal normal. La restricción de líquidos a unos 1 000 ml/día incrementa poco la diuresis, pero puede ser necesaria para corregir la hiponatriemia. Si la restricción de sodio no basta por sí sola para incrementar la diuresis e iniciar la pérdida de peso, es necesario administrar diuréticos. Teniendo en cuenta el cometido del hiperaldosteronismo en el mantenimiento de la retención de sal, los diuréticos de elección son la espironolactona u otros que actúen también sobre el túbulo distal (triamtereno y amilorida). La aparición de hiperazoemia o hipercaliemia puede ser un factor limitante, o incluso justificar una disminución de la dosis de tales fármacos. En algunos pacientes no se produce la diuresis a pesar de usar dosis máximas de agentes con acción en el túbulo distal, a causa de la absorción ávida de sodio en el túbulo proximal. Al régimen pueden añadirse diuréticos de acción proximal, más potentes (furosemida, bumetanida, torasemida); por todo lo expuesto, la espironolactona se administra inicialmente en dosis de 100 mg/día con 40 mg de furosemida/día o sin ella, y se puede aumentar la dosis de los dos agentes en incrementos de 100 y 40 mg, respectivamente: la dosis total no debe exceder de 400 mg/día para la espironolactona y 160 mg/día para la furosemida. Se obtiene un indicio de que se ha llegado a la dosis eficaz mínima de espironolactona al medir en forma seriada las concentraciones de electrólitos en orina; un incremento del sodio y una disminución del potasio reflejan inhibición competitiva eficaz de la aldosterona. Hay que tener enorme cuidado para evitar la depleción volumétrica del plasma, la hiperazoemia y la hipocaliemia, elementos que pueden ocasionar encefalopatía.

En los enfermos con abundante ascitis, en especial los que precisan ingreso hospitalario, se ha comprobado que las paracentesis evacuadoras son un modo más eficaz y menos oneroso de iniciar el tratamiento que el reposo en cama prolongado y el tratamiento diurético ordinario. Si se aplica este tratamiento, el líquido ascítico se extrae mediante una cánula peritoneal en condiciones estrictas de asepsia y controlando las funciones renal y hemodinámica. Este procedimiento puede realizarse en una sola sesión sin riesgo para la seguridad. La reposición concomitante de albúmina por goteo intravenoso es prudente en la persona sin edema periférico, para no causar depleción del espacio intravascular y desencadenar hipotensión. En estos casos, para evitar la ascitis recurrente

cabe utilizar terapia de sostén con diuréticos, junto con restricción de sodio.

Una minoría de pacientes con cirrosis avanzada tienen "ascitis refractaria" o sufren una rápida reacumulación de líquido tras la paracentesis evacuadora. En algunos de estos pacientes la realización de un *cortocircuito portocava* laterolateral puede mejorar la ascitis, aunque generalmente estos enfermos tienen un riesgo quirúrgico muy alto. En el pasado, la ascitis resistente se trataba mediante la implantación quirúrgica de un *cortocircuito peritoneovenoso* de plástico, con una válvula unidireccional sensible a la presión que permitía al líquido ascítico pasar desde la cavidad abdominal a la vena cava superior. Sin embargo, la utilidad de esta técnica se ve limitada por la gran frecuencia de complicaciones como infección, coagulación intravascular diseminada y trombosis del cortocircuito. Más recientemente, en pacientes seleccionados la realización de un TIPS ha sido eficaz para controlar la ascitis refractaria, aunque la descompresión portal, al tiempo que ha movilizado el líquido ascítico, ha desencadenado una encefalopatía hepática grave en algunos casos. Ninguno de estos cortocircuitos ha demostrado aumentar la esperanza de vida.

Peritonitis bacteriana espontánea

Las personas con ascitis y cirrosis pueden sufrir al final peritonitis bacteriana aguda, con una fuente primaria de infección o sin ella. Los sujetos con hepatopatía avanzada son particularmente susceptibles a padecer peritonitis bacteriana espontánea (*spontaneous bacterial peritonitis*, SBP), situación que conlleva mal pronóstico (cap. 112).

Síndrome hepatorrenal

Definición y patogenia

El síndrome hepatorenal es una grave complicación en un paciente con cirrosis y ascitis, y se caracteriza por hiperazoemia progresiva con retención ávida de sodio y oliguria sin que exista ninguna causa identificable específica de disfunción renal. Se desconoce el mecanismo exacto de este síndrome, pero al parecer interviene una alteración de la hemodinámica renal. Han surgido datos de vasoconstricción renal inapropiadamente intensa, quizá en respuesta a la vasodilatación esplácnica que acompaña a la cirrosis. Los riñones presentan integridad estructural, con análisis de orina y pielografías habitualmente normales. La biopsia renal, aunque no suele ser necesaria, es también normal, e incluso los riñones extraídos de estos pacientes se han trasplantado con éxito.

Manifestaciones clínicas y diagnóstico

Los rasgos característicos del síndrome hepatorrenal son aumento progresivo de la hiperazoemia junto con hiponatriemia, oliguria progresiva e hipotensión. Este síndrome, que es diferente de la hiperazoemia prerrenal, puede ser desencadenado por hemorragia digestiva grave, sepsis o utilización demasiado enérgica de tratamiento diurético o de paracentesis evacuadoras; también puede aparecer sin causa aparente. Es fundamental excluir otras causas de afección renal que son frecuentes en estos enfermos, como uremia prerrenal o necrosis tubular aguda por hipovolemia (p.

ej., secundaria a hemorragia gastrointestinal o a tratamiento diurético), o por una sobrecarga nitrogenada como la que origina una hemorragia. También hay que tener en cuenta la nefrotoxicidad de los medicamentos, en especial en los pacientes que hayan recibido un aminoglucósido o un medio de contraste yodado. El diagnóstico se basa en el dato de creatinina sérica elevada [>133 µmol/L (>1.5 g/100 ml)] que no mejora con la expansión de volumen o la supresión de los diuréticos, junto con un sedimento urinario sin datos de interés. El diagnóstico se refuerza al comprobar una ávida retención renal de sodio. Es característico que la concentración urinaria de sodio sea inferior a 5 mmol/L, que es aún más baja que la que suele detectarse en la hiperazoemia prerrenal no complicada.

Tratamiento

El tratamiento suele ser ineficaz. Aunque algunos pacientes con hipotensión y decremento del volumen plasmático reaccionan a la infusión de albúmina con bajo contenido de sal, la expansión de volumen debe realizarse con cautela para no desencadenar una hemorragia por varices. El tratamiento vasodilatador, incluida la infusión intravenosa de dopamina en dosis bajas, no es eficaz. En fecha reciente han surgido pruebas del beneficio de los vasoconstrictores generalizados solos o en combinación con otros agentes como terlipresina, noradrenalina con albúmina y octreótido con midodrina, pero se necesitan más estudios al respecto. Si bien se ha notificado que el TIPS mejora la función renal en algunos enfermos, a la fecha no se puede recomendar su uso. En candidatos apropiados, el tratamiento más indicado contra el síndrome hepatorrenal es el trasplante de hígado. En algunos pacientes con peritonitis bacteriana espontánea, mediante el goteo intravenoso temprano de albúmina se puede evitar que surja el síndrome hepatorrenal.

Encefalopatía hepática

Definición

La encefalopatía hepática (portosistémica) es un síndrome neuropsiquiátrico complejo caracterizado por alteraciones de la conciencia y de la conducta, cambios de la personalidad, signos neurológicos fluctuantes, asterixis o "temblor aleteante" y alteraciones electroencefalográficas características. La encefalopatía puede ser *aguda* y reversible o *crónica* y progresiva. En los casos graves es posible que ocurra coma irreversible y la muerte. Los episodios agudos recidivan con frecuencia variable.

Patogenia

No se conoce la causa específica de la encefalopatía hepática. Los factores más importantes en su patogenia, actuando solos o combinados, son la disfunción hepatocelular avanzada y el cortocircuito intrahepático o extrahepático de la sangre venosa portal, que accede a la circulación generalizada evitando su paso por el hígado. Como consecuencia de estos trastornos, una serie de productos tóxicos absorbidos en el intestino no son desintoxicados por el hígado y ocasionan alteraciones metabólicas en el sistema nervioso central (SNC). El *amoníaco* es el producto que más se ha visto implicado en la patogenia de la encefalopatía. Muchos pacientes con encefalopatía hepática tienen concentraciones elevadas de amoníaco en la sangre, y la mejoría en la encefalopatía suele ir

acompañada de una disminución de las concentraciones sanguíneas de amoníaco. Otras sustancias y metabolitos que pueden colaborar a la aparición de encefalopatía son mercaptanos (que derivan del metabolismo intestinal de la metionina), ácidos grasos de cadena corta y fenol. También pueden intervenir *falsos transmisores neuroquímicos* (p. ej., la octopamina), que resultan en parte de las alteraciones de las concentraciones plasmáticas de los aminoácidos aromáticos y ramificados. Un factor adicional implicado en la patogenia de la encefalopatía hepática podría ser el aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica para algunas de estas sustancias. Hay datos que sugieren que las concentraciones excesivas del neurotransmisor inhibidor ácido gamma-aminobutírico (*gamma-aminobutyric acid*, GABA) en el SNC influyen en la reducción del nivel de conciencia que se observa en la encefalopatía hepática. El aumento del GABA en el SNC puede poner de manifiesto el fracaso del hígado para depurar eficazmente los aminoácidos precursores o para eliminar el GABA que se produce en el intestino. Apoyando esta teoría, hay también datos que sugieren que las benzodiazepinas endógenas, que actúan a través del receptor de GABA, pueden colaborar a la aparición de la encefalopatía hepática. Entre estos datos hay que citar la identificación de 1,4-benzodiazepinas en el tejido cerebral de pacientes con insuficiencia hepática fulminante y la respuesta parcial que se ha observado en algunos enfermos y en animales de experimentación tras administrar flumazenilo, un antagonista de las benzodiazepinas. Sin embargo, la irregularidad del efecto del flumazenilo en pacientes con encefalopatía, junto con los posibles errores metodológicos en la determinación de las benzodiazepinas endógenas, impide aceptar de modo definitivo que estas sustancias intervengan en la patogenia de la encefalopatía hepática. El dato de una amplificación directa de la activación del receptor del GABA por el amoníaco sugiere que los diversos factores antes descritos pueden operar a través de una vía final común que produce la depresión neuronal de la encefalopatía hepática. Finalmente, la observación de hiperintensidad en los ganglios basales mediante resonancia magnética en los pacientes cirróticos sugiere que un depósito excesivo de *manganeso* podría también contribuir a la patogenia de la encefalopatía. Se necesitan más estudios para determinar si el tratamiento quelante tiene algún beneficio a largo plazo.

En un paciente con cirrosis por lo demás estable, la encefalopatía hepática suele ser consecuencia de un acontecimiento desencadenante fácil de identificar (cuadro 289-3). Tal vez el factor predisponente más común es la *hemorragia gastrointestinal*, que induce un incremento de la producción de amoníaco y de otras sustancias nitrogenadas que a continuación se absorben. Del mismo modo, el *aumento de las proteínas de la dieta* puede precipitar una encefalopatía como consecuencia del aumento de la generación de productos nitrogenados por las bacterias del colon. Los *trastornos electrolíticos*, especialmente la alcalosis hipopotasiémica desencadenada por un empleo excesivo de diuréticos, por paracentesis masivas o por vómitos, puede precipitar una encefalopatía hepática. La alcalosis generalizada origina un aumento de la proporción de amoníaco no ionizado (NH_3) en relación con los iones amonio (NH_4). Sólo el amoníaco no iónico (sin carga eléctrica) atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica y se acumula en el sistema nervioso central. La hipopotasiemia también estimula directamente la producción renal de amoníaco. El

empleo imprudente de fármacos depresores del SNC (p. ej., barbitúricos o benzodiazepinas) y las infecciones agudas pueden desencadenar o agravar una encefalopatía hepática, aunque los mecanismos implicados no están totalmente esclarecidos. Otros posibles factores precipitantes son hepatitis vírica aguda sobreañadida, hepatitis alcohólica, obstrucción de los conductos biliares extrahepáticos, estreñimiento, intervenciones quirúrgicas y otras complicaciones médicas coexistentes.

Cuadro 289-3. Factores desencadenantes más frecuentes de encefalopatía hepática

Aumento del aporte de nitrógeno
Hemorragia gastrointestinal
Exceso de proteínas en la alimentación
Hiperazoemia
Estreñimiento
Desequilibrio electrolítico y metabólico
Hipopotasiemia
Alcalosis
Hipoxia
Hiponatriemia
Hipovolemia
Fármacos
Opiáceos, tranquilizantes, sedantes
Diuréticos (véase "Desequilibrio electrolítico")
Varios
Infección
Cirugía
Hepatopatía aguda sobreañadida
Enfermedad hepática progresiva
Derivaciones portosistémicas

La encefalopatía hepática se manifiesta de manera muy variable y en ella puede presentarse cualquier alteración neurológica, incluidos déficit focales. En los enfermos con encefalopatía aguda, los déficit neurológicos son completamente reversibles una vez que se han corregido los factores desencadenantes subyacentes o ha mejorado la función hepática, pero en los sujetos con encefalopatía crónica estas alteraciones pueden ser irreversibles y progresivas. Con frecuencia existe edema cerebral que contribuye al cuadro clínico e incrementa la mortalidad en el conjunto de pacientes con encefalopatía aguda o crónica.

Hay que plantear el diagnóstico de encefalopatía hepática cuando están presentes cuatro factores principales: 1) enfermedad hepatocelular aguda o crónica o amplios cortocircuitos portosistémicos colaterales, ya sean espontáneos (p. ej., secundarios a hipertensión portal) o creados quirúrgicamente (p. ej., TIPS); 2) alteraciones de la atención y del estado mental que pueden evolucionar hacia trastornos de la memoria, confusión, estupor y finalmente coma; 3) combinaciones variables de signos neurológicos, como asterixis, rigidez, hiperreflexia, reflejo plantar de extensión y, raras veces, convulsiones, y 4) un trazado electroencefalográfico característico, aunque no específico, con ondas lentas (dos a cinco por segundo) trifásicas, simétricas y de alto voltaje. La asterixis ("aleteo hepático", "temblor aleteante") consiste en breves claudicaciones asimétricas y arrítmicas del control voluntario del mantenimiento de la postura de las extremidades, la cabeza y el tronco. Como mejor se pone de manifiesto es pidiendo al paciente que extienda los brazos y coloque las manos en flexión dorsal. Dado que la aparición de asterixis depende de que exista una contracción muscular voluntaria y mantenida, no se observa si el paciente está en coma. La asterixis no es específica y ocurre también en pacientes con otros tipos de alteración metabólica cerebral. Uno de los signos más precoces de encefalopatía son las alteraciones del sueño, con inversión del ciclo sueño-vigilia. Otras manifestaciones clínicas propias de la encefalopatía son trastornos de la personalidad y del estado de ánimo, confusión y deterioro en el cuidado personal y en la escritura, así como somnolencia diurna. *El hedor hepático* es un olor característico, a moho o a lugar cerrado y húmedo, del aliento y de la orina que se cree debido a la presencia de mercaptanos y que puede apreciarse en pacientes con grados variables de encefalopatía.

Suele ser conveniente clasificar los estadios o grados de la encefalopatía hepática para dar seguimiento al curso de la enfermedad y valorar la respuesta al tratamiento. El cuadro 289-4 muestra una clasificación útil.

Cuadro 289-4. Estadios clínicos de la encefalopatía hepática

Estadio	Estado mental	Asterixis	Electroencefalograma
I	Euforia o depresión, confusión ligera, habla farfullante, trastorno del sueño	+/−	Ondas trifásicas
II	Letargo, confusión moderada	+	Ondas trifásicas
III	Gran confusión, habla incoherente; dormido, aunque se le puede despertar	+	Ondas trifásicas
IV	Coma; inicialmente responde a estímulos dolorosos; más tarde, no	−	Actividad delta

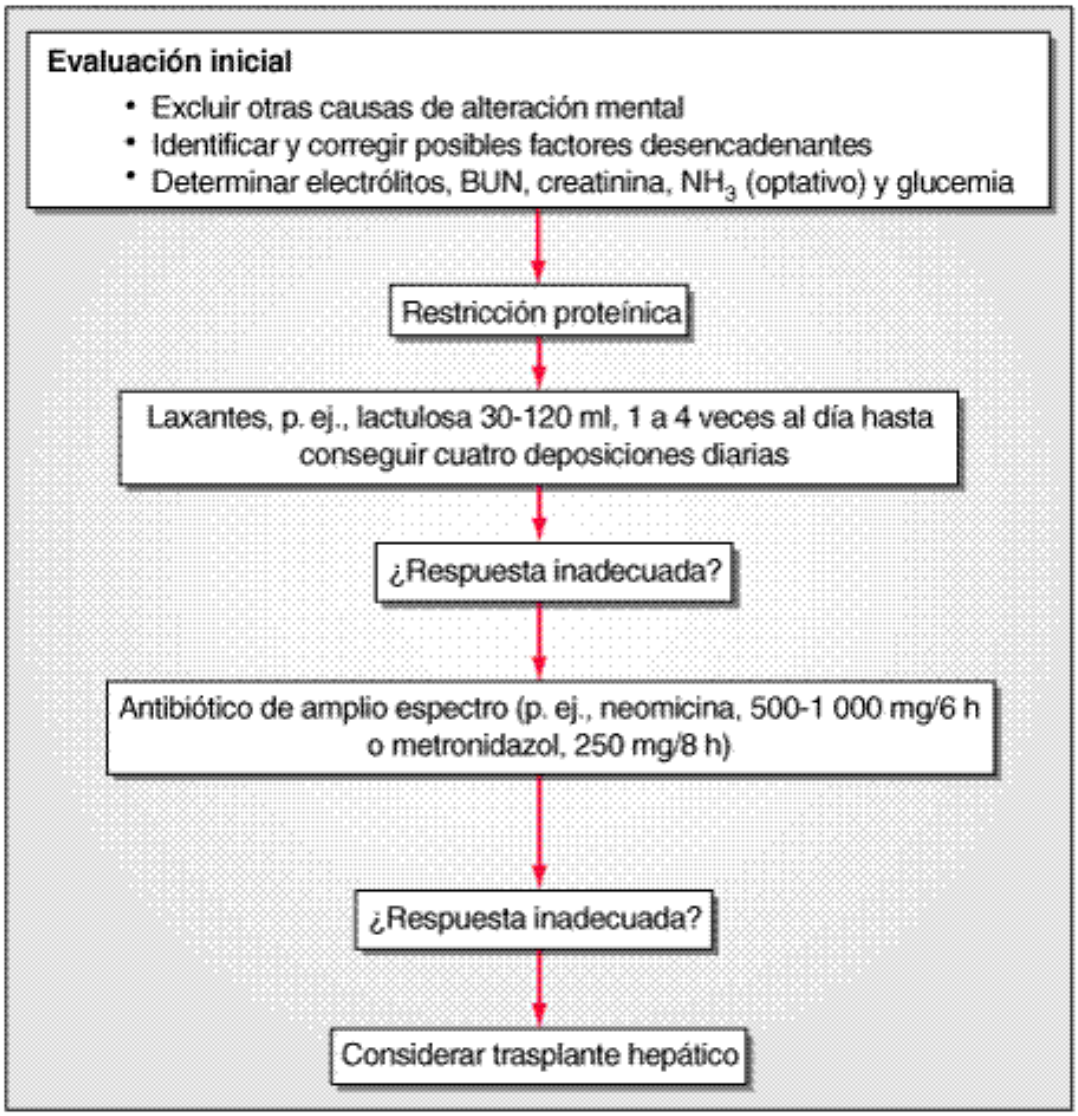
El diagnóstico de encefalopatía hepática suele hacerse por exclusión. No hay ninguna alteración específica de las pruebas de función hepática, aunque las concentraciones séricas elevadas de amoníaco en un contexto clínico adecuado son muy sugerentes del diagnóstico. El análisis del líquido cefalorraquídeo no ofrece datos de interés, y la tomografía computadorizada no muestra

alteraciones características sino hasta estadios muy avanzados (IV), cuando puede sobrevenir edema cerebral. Hay una serie de trastornos, especialmente los relacionados con el alcoholismo agudo y crónico, que pueden imitar las manifestaciones clínicas de la encefalopatía hepática, como intoxicación alcohólica aguda, sobredosis de sedantes, *delirium tremens*, encefalopatía de Wernicke y psicosis de Korsakoff (cap. 361). También hay que tener en cuenta hematoma subdural, meningitis, hipoglucemia u otras encefalopatías metabólicas, en especial en pacientes con cirrosis alcohólica. En los pacientes jóvenes con hepatopatía y alteraciones neurológicas es necesario excluir la enfermedad de Wilson.

Tratamiento

(Véase fig. 289-4) El diagnóstico precoz y el tratamiento rápido de la encefalopatía hepática son fundamentales. Los pacientes con encefalopatía hepática aguda y grave (estadio IV) necesitan las medidas de sostén habituales en el paciente comatoso. El tratamiento específico de la encefalopatía hepática trata de: 1) eliminar o tratar los factores desencadenantes, y 2) reducir la concentración sanguínea de amoníaco (o de otros agentes tóxicos) disminuyendo la absorción de proteínas y otros productos nitrogenados en el intestino. Si se ha producido una hemorragia gastrointestinal aguda, hay que eliminar rápidamente la sangre del intestino mediante laxantes (y enemas, si es necesario) para reducir la sobrecarga de nitrógeno. Es necesario eliminar las proteínas de la dieta y evitar el estreñimiento. La absorción de amoníaco puede reducirse administrando lactulosa, un disacárido no absorbible que actúa como laxante osmótico. El metabolismo de la lactulosa por las bacterias del colon acidifica el pH, lo que favorece la conversión del amoníaco en ion amonio, que se absorbe menos. Además, la lactulosa puede incluso reducir la producción de amoníaco por sus efectos directos sobre el metabolismo bacteriano. En el período agudo, se puede administrar jarabe de lactulosa en dosis de 30 a 60 ml/h hasta que ocurra diarrea; a continuación la dosis se ajusta (normalmente entre 15 y 30 ml tres veces al día) para que el paciente haga de dos a cuatro deposiciones blandas al día. Se puede reducir también la producción intestinal de amoníaco administrando por vía oral antibióticos "no absorbibles", como la neomicina (0.5 a 1 g cada 6 h). Sin embargo, aunque se absorbe mal, la neomicina puede alcanzar concentraciones sanguíneas suficientes para provocar toxicosis renal. Se pueden conseguir resultados similares con antibióticos de amplio espectro, como metronidazol. El flumazenilo, un antagonista de acción corta de las benzodiazepinas, puede ser útil en el tratamiento de la encefalopatía hepática desencadenada por el consumo de benzodiazepinas, si es necesario aplicar un tratamiento urgente. Tampoco se ha demostrado la utilidad de la hemoperfusión para eliminar los productos tóxicos ni del tratamiento específico del edema cerebral en la encefalopatía aguda. La eficacia de los sistemas de apoyo hepático extracorpóreo utilizando hepatocitos humanos o porcinos para ayudar a los pacientes a recuperarse del trasplante todavía no está demostrada, aunque se están realizando estudios con esta técnica.

FIGURA 289-4.



Enfoque terapéutico del paciente con encefalopatía hepática. BUN, nitrógeno de la urea sanguínea.

La encefalopatía crónica puede controlarse adecuadamente con lactulosa. El enfoque terapéutico en el caso de los pacientes con encefalopatía crónica debe incluir la restricción de proteínas de la dieta (generalmente a 60 g/día) junto con dosis bajas de lactulosa o neomicina. El empleo prolongado de neomicina puede verse limitado por su nefrotoxicidad u ototoxicidad. Hay datos que sugieren que las proteínas de origen vegetal pueden ser preferibles a las de procedencia animal.

Otras secuelas de la cirrosis

Coagulopatía

Los pacientes con cirrosis suelen mostrar una serie de alteraciones en su coagulación, tanto celulares como humorales. El hiperesplenismo puede producir trombocitopenia. En los pacientes alcohólicos el etanol a veces ejerce un efecto depresor directo de la médula ósea. La disminución de la síntesis proteínica es capaz de reducir la producción de fibrinógeno (factor I), protrombina (factor II) y factores V, VII, IX y X. La disminución de las concentraciones de todos los factores, excepto del V, puede agravarse si al mismo tiempo existe malabsorción del cofactor de la vitamina liposoluble K secundaria a colestasis (cap. 275). De todos ellos, el esencial parece ser el factor VII. En la cirrosis es el primero de los factores que disminuye, y a causa de su corta vida media, la

reposición con plasma con frecuencia es incapaz de corregir un tiempo de protrombina elevado. Los estudios preliminares sugieren que la reposición selectiva del factor VII puede corregir el tiempo de protrombina en los pacientes con cirrosis.

Carcinoma hepatocelular

Véase capítulo 78.

Hipoxemia y síndrome hepatopulmonar

Definición y patogenia

Aproximadamente la tercera parte de los pacientes con hepatopatía crónica tienen una hipoxemia ligera. El síndrome hepatopulmonar se caracteriza por hipoxemia, platipnea y ortopnea. La hipoxemia se debe a la aparición de cortocircuitos intrapulmonares de derecha a izquierda a través de dilataciones de los vasos pulmonares, que pueden detectarse mediante ecocardiografía con medio de contraste o gammagrafías de perfusión pulmonar con macroagregados de albúmina. Los mecanismos de la formación de estos cortocircuitos no están claros, aunque un modelo animal sugiere que los valores de endotelina 1 y de óxido nítrico pulmonar, elevados en la cirrosis, se correlacionan con el grado de cortocircuito.

Tratamiento

No hay ningún tratamiento de eficacia demostrada, aunque es posible embolizar los cortocircuitos arteriovenosos de mayor tamaño. Hay datos cada vez más numerosos de que el trasplante hepático puede finalmente aliviar el síndrome hepatopulmonar en los casos que todavía no se han complicado con hipertensión pulmonar avanzada.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Abrams GA et al: Use of macroaggregated albumin lung scan to diagnose hepatopulmonary syndrome: A new approach. Gastroenterology 114:305, 1998 [PMID: 9453490]

Angeli P et al: Reversal of type I hepatorenal syndrome with the administration of midodrine and octreotide. Hepatology 6:1690, 1999

Arroyo V et al: Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. Hepatology 23:164, 1996 [PMID: 8550036]

Arroyo V, Ginés P: Arteriolar vasodilation and the pathogenesis of the hyperdynamic circulation and renal sodium and water retention in cirrhosis. Gastroenterology 102:1077, 1992 [PMID: 1537501]

Basile AS, Jones EA: Ammonia and GABAergic neurotransmission: Interrelated factors in the pathogenesis of hepatic encephalopathy. Hepatology 25:1303, 1997 [PMID: 9185743]

Bernard B et al: Beta-adrenergic antagonists in the prevention of gastrointestinal rebleeding in patients with cirrhosis: A meta-analysis. Hepatology 25:63, 1997 [PMID: 8985266]

Bernstein DE et al: Recombinant factor VIIa corrects prothrombin time in cirrhotic patients: A preliminary study. Gastroenterology 113:1930, 1997 [PMID: 9394733]

Beuers U et al: Ursodeoxycholic acid in cholestasis: Potential mechanisms of action and therapeutic applications. Hepatology 28:1449, 1998 [PMID: 9828205]

Bonis P et al: Methotrexate improves biochemical tests in patients with primary biliary cirrhosis who respond incompletely to ursodial. Gastroenterology 117:400, 1999

Bonnand AM et al: Clinical significance of serum bilirubin levels under ursodeoxycholic acid therapy in patients with primary biliary cirrhosis. Hepatology 29:39, 1999 [PMID: 9862847]

Brown J et al: Seroprevalence of hepatitis C virus nucleocapsid antibodies in patients with cryptogenic chronic liver disease. Hepatology 15:175, 1992 [PMID: 1370945]

Caldwell H et al: Cryptogenic cirrhosis: Clinical characterization and risk factors for underlying disease. Hepatology 29:664, 1999 [PMID: 10051466]

Cello JP et al: Endoscopic sclerotherapy compared with percutaneous transjugular intrahepatic portosystemic shunt after initial sclerotherapy in patients with acute variceal hemorrhage. Ann Intern Med 126:858, 1997 [PMID: 9163286]

Chamouard P et al: Frequent factor II G20210A mutation in idiopathic portal vein thromobosis. Gastroenterology 116:144, 1999 [PMID: 9869612]

Chang C et al: Small intestine dysmotility and bacterial overgrowth in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. Hepatology 28:1187, 1998 [PMID: 9794900]

Christensen E et al: Updating prognosis in primary biliary cirrhosis using a time-dependent Cox regression model. Gastroenterology 105:1865, 1993 [PMID: 8253362]

Chung RT et al: Complications of chronic liver disease. Crit Care Clin 11:431, 1995 [PMID: 7788540]

Corpechot C et al: The effect of ursodeoxycholic acid therapy on liver fibrosis progression in primary biliary cirrhosis. Hepatology 32:1196, 2000 [PMID: 11093724]

D'Amico G et al: The treatment of portal hypertension: A meta-analytic review. Hepatology 22:332, 1995 [PMID: 7601427]

Dickson ER et al: Prognosis in primary biliary cirrhosis: Model for decision making. Hepatology 10:1, 1989 [PMID: 2737595]

Dixon JB et al: Nonalcoholic fatty liver disease: Predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver disease in the severely obese. Gastroenterology 121:91, 2001 [PMID: 11438497]

Dufour JF et al: Regression of hepatic fibrosis in hepatitis C with long-term interferon treatment. Dig Dis Sci 43:2573, 1998 [PMID: 9881484]

Duvoux C et al: Effects of noradrenaline and albumin in patients with type I hepatorenal syndrome: A pilot study. Hepatology 36:374, 2002 [PMID: 12143045]

Floras JS et al: Increased sympathetic outflow in cirrhosis and ascites: Direct evidence from intraneural recordings. Ann Intern Med 114:373, 1991 [PMID: 1992879]

Fregeau DR et al: Antimitochondrial antibodies of primary biliary cirrhosis recognize dihydrolipoamide acyltransferase and inhibit enzyme function of the branched chain−ketoacid dehydrogenase complex. J Immunol 142:3815, 1989 [PMID: 2715637]

Friedman SL: The cellular basis of hepatic fibrosis. N Engl J Med 328:1828, 1993 [PMID: 8502273]

Garcia-Villarreal L et al: Transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus endoscopic sclerotherapy for the prevention of variceal rebleeding after recent variceal hemorrhage. Hepatology 29:27, 1999 [PMID: 9862845]

Ginés P et al: Comparison of paracentesis and diuretics in the treatment of cirrhotics with tense ascites: Results of a randomized study. Gastroenterology 93:234, 1987 [PMID: 3297907]

Ginés P et al: Incidence, predictive factors, and prognosis of the hepatorenal syndrome in cirrhosis with ascites. Gastroenterology 105:229, 1993 [PMID: 8514039]

Ginés P et al: Paracentesis with intravenous infusion of albumin as compared wtih peritoneovenous shunting in cirrhosis with refractory ascites. N Engl J Med 325:829, 1991 [PMID: 1875966]

Grace ND: Diagnosis and treatment of gastrointestinal bleeding secondary to portal hypertension. Am J Gastroenterol 92:1081, 1997 [PMID: 9219775]

Jalan R et al: Review article: Pathogenesis and treatment of chronic hepatic encephalopathy. Aliment Pharmacol Ther 10:681, 1996 [PMID: 8899075]

Jeffers LJ et al: Prevalence of antibodies to hepatitis C virus among patients with cryptogenic chronic hepatitis and cirrhosis. Hepatology 15:187, 1992 [PMID: 1310475]

Jones EA et al: The neurobiology of hepatic encephalopathy. Hepatology 4:1235, 1984 [PMID: 6149993]

Kaplan MM et al: Medical progress: Primary biliary cirrhosis. N Engl J Med 335:1570, 1996 [PMID: 8900092]

Krieger D et al: Manganese and chronic hepatic encephalopathy. Lancet 346:270, 1995 [PMID: 7630246]

Laine L et al: Endoscopic ligation compared with sclerotherapy for the treatment of bleeding esophageal varices. Ann Intern Med 119:1, 1993 [PMID: 8498757]

Laine L et al: Endoscopic ligation compared with sclerotherapy for treatment of esophageal variceal bleeding: A meta-analysis. Ann Intern Med 123:280, 1995 [PMID: 7611595]

Lieber CS: Alcohol and the liver: 1994 update. Gastroenterology 106:1085, 1994 [PMID: 8143977]

Lo G-H et al: A prospective, randomized trial of sclerotherapy versus ligation in the management of bleeding esophageal varices. Hepatology 22:466, 1995 [PMID: 7635414]

Locke GR III et al: Time course of histological progression in primary biliary cirrhosis. Hepatology 23:52, 1996 [PMID: 8550048]

Luo B et al: Endothelin-1 in the rat bile duct ligation model of hepatopulmonary syndrome: Correlation with pulmonary dysfunction. J Hepatol 29:571, 1998 [PMID: 9824266]

Markus BH et al: Efficacy of liver transplantation in patients with primary biliary cirrhosis. N Engl J Med 320:1709, 1989 [PMID: 2659986]

Martin P-Y et al: Nitric oxide as a mediator of hemodynamic abnormalities and salt and water retention in cirrhosis. N Engl J Med 339:533, 1998 [PMID: 9709047]

Mato JM et al: S-adenosylmethionine in alcoholic liver cirrhosis: A randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter clinical trial. J Hepatol 6:1081, 1999

Mattalia A et al: Characterization of antimitochondrial antibodies in healthy adults. Hepatology 27:656, 1998 [PMID: 9500690]

Matteoni CA et al: Nonalcoholic fatty liver disease: A spectrum of clinical and pathologic severity. Gastroenterology 116:1413, 1999 [PMID: 10348825]

McCullough AJ, O'Connor JFB: Alcoholic liver disease: Recommendations for the American College of Gastroenterology. Am J Gastroenterol 93:2022, 1998 [PMID: 9820369]

Morgan MY, Hawley KE: Lactitol vs. lactulose in the treatment of acute hepatic encephalopathy in cirrhotic patients: A double-blind randomized study. Hepatology 7:1278, 1987 [PMID: 3315932]

Ochs A et al: The transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt procedure for refractory ascites. N Engl J Med 332:1192, 1995 [PMID: 7700312]

Okuda K et al: Proposal of a new nomenclature for Budd-Chiari syndrome: Hepatic vein thrombosis versus thrombosis of the interior vena cava at its hepatic portion. Hepatology 28:1191, 1998 [PMID: 9794901]

Pinto PC et al: Large-volume paracentesis in nonedematous patients with tense ascites: Its effect on intravascular volume. Hepatology 8:207, 1988 [PMID: 3356400]

Poupon RE et al: Combined analysis of randomized controlled trials of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis. Gastroenterology 113:884, 1997 [PMID: 9287980]

Poupon RE et al: Ursodiol for the long-term treatment of primary biliary cirrhosis. N Engl J Med 330:1342, 1994 [PMID: 8152446]

Ring EJ et al: Using transjugular intrahepatic portosystemic shunts to control variceal bleeding before liver transplantation. Ann Intern Med 116:304, 1992 [PMID: 1733385]

Riordan SM, Williams R: Treatment of hepatic encephalopathy. N Engl J Med 337:473, 1997 [PMID: 9250851]

Runyon BA et al: Management of adult patients with ascites caused by cirrhosis. Hepatology 27:264, 1998 [PMID: 9425946]

Sanyal AJ et al: Transjugular intrahepatic portosystemic shunts compared with endoscopic sclerotherapy for the prevention of recurrent variceal hemorrhage. Ann Intern Med 126:849, 1997 [PMID: 9163285]

Sarin SK et al: Comparison of endoscopic ligation and propranolol for the primary prevention of variceal bleeding. N Engl J Med 340:988, 1999 [PMID: 10099140]

Sharara AI et al: Gastroesophageal variceal hemorrhage. N Engl J Med 345: 669, 2001

Shiffman ML et al: The role of transjugular intrahepatic portosystemic shunt for treatment of portal hypertension and its complications: A conference sponsored by the National Digestive Diseases Advisory Board. Hepatology 22:1591, 1995 [PMID: 7590680]

Sort P et al: Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. N Engl J Med 341:403, 1999 [PMID: 10432325]

Stanley AJ et al: Long-term follow of transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt (TIPS) for the treatment of portal hypertension: Results in 130 patients. Gut 39:479, 1996 [PMID: 8949658]

Stiegmann GV et al: Endoscopic sclerotherapy as compared with endoscopic ligation for bleeding esophageal varices. N Engl J Med 326:1527, 1992 [PMID: 1579136]

Sung JJY et al: Octreotide infusion or emergency sclerotherapy for variceal haemorrhage. Lancet 342:637, 1993 [PMID: 8103145]

Szostecki C et al: Autoantibodies against "nuclear dots" in primary biliary cirrhosis. Semin Liver Dis 17:71, 1997 [PMID: 9089912]

Tsuneyama K et al: Abnormal expression of the E2 component of the pyruvate dehydrogenase complex on the luminal surface of biliary epithelium before major histocompatibility complex class II and BB1/BB7 expression. Hepatology 21:103, 1995

Villanueva C et al: Endoscopic ligation compared with combined treatment with nadolol and isosorbide mononitrate to prevent recurrent variceal bleeding. N Engl J Med 345:647, 2001 [PMID: 11547718]

Wolfhagen FH et al: Oral naltrexone treatment for cholestatic pruritus: A double-blind, placebo-controlled study. Gastroenterology 113:1264, 1997 [PMID: 9322521]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Enfermedades infiltrativas, genéticas y metabólicas que afectan el hígado: introducción

Muchas enfermedades diseminadas, generales o metabólicas afectan el hígado de manera difusa, ya sea por la infiltración de células anormales o por la acumulación de productos químicos o metabolitos. La acumulación de productos químicos puede ser intracelular o extracelular y afectar los hepatocitos, las células de Kupffer y otros componentes del sistema reticuloendotelial. Aunque las enfermedades infiltrativas pueden diferir ampliamente en cuanto a su causa y a sus manifestaciones extrahepáticas, los datos en el hígado pueden ser bastante parecidos. Son rasgos característicos de este grupo de enfermedades el agrandamiento y la dureza del hígado, el deterioro gradual e inespecífico de la función hepática y, con menos frecuencia, los signos de hipertensión portal y ascitis. El diagnóstico diferencial basado en el cuadro clínico puede resultar difícil, pero en aquellos pacientes en que los datos del estudio clínico habitual no permitan establecer el diagnóstico, la infiltración difusa del hígado constituye una reserva hística (tisular) excelente para lograrlo.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

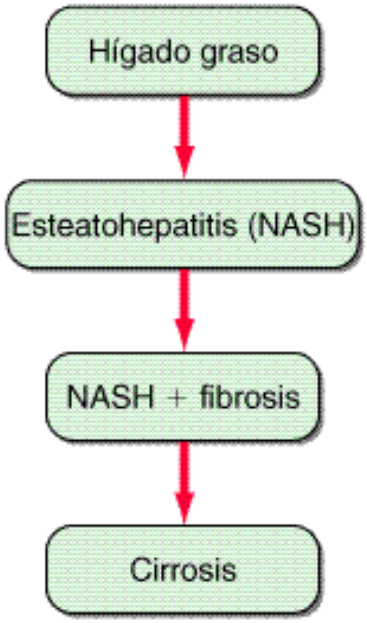
Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Hepatopatía grasosa no alcohólica, esteatosis hepática (hígado graso) y esteatohepatitis no alcohólica

El agrandamiento ligero o moderado del hígado debido al depósito difuso de grasa neutra (triglicéridos) en los hepatocitos es un dato clínico y anatomopatológico importante. Las técnicas de imagen, como tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT), ecografía o resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI) pueden mostrar alteraciones que sugieran un aumento del contenido graso del hígado. Algunos mecanismos contribuyen a la acumulación de lípidos en el hígado. El hígado graso puede clasificarse en dos tipos, según las gotas de grasa de los hepatocitos sean macrovesiculares o microvesiculares (cuadro 290-1). Además, la infiltración grasa puede acompañarse de actividad necroinflamatoria, trastorno denominado *esteatohepatitis no alcohólica* y que es una forma de hepatopatía grasosa no alcohólica (*nonalcoholic fatty liver disease*, NAFLD). Son escasos los datos prospectivos de la evolución natural, pero hay un número cada vez mayor de pruebas de que los pacientes pueden pasar por varios estadios histológicamente diferentes que comienzan con el hígado graso y que culminan en la cirrosis, con etapas intermedias de esteatohepatitis sola o acompañada de fibrosis (fig. 290-1).

FIGURA 290-1.



Sucesión hipotética de las fases de la hepatopatía grasa no alcohólica. NASH, esteatohepatitis no alcohólica.

Cuadro 290-1. Causas de esteatosis hepática
Forma macrovesicular (grandes gotas de grasa en los hepatocitos)
Alcohol, hepatopatía alcohólica[a]
Resistencia a la insulina
Síndrome X (obesidad, diabetes, hipertrigliceridemia, hipertensión)
Lipodistrofia
Disbetalipoproteinemias
Malnutrición proteinicocalórica, inanición
Nutrición parenteral total,[a] derivación yeyunoileal
Pérdida ponderal rápida
Fármacos[a] como metotrexato, aspirina, vitamina A, glucocorticoides, amiodarona, bloqueadores de canales de calcio y estrógenos sintéticos, análogos de nucleósidos (ddI, AZT)
Enteropatía inflamatoria
Forma microvascular (gotas pequeñas en los hepatocitos)
Síndrome de Reye
Hígado graso agudo del embarazo
Enfermedad de vómitos de Jamaica
Fármacos como ácido valproico, tetraciclina, análogos de nucleósido
Hepatotoxinas del entorno (como fósforo, hidrocarburos)

[a] También puede acompañarse de enfermedad necroinflamatoria.

Hígado graso macrovesicular

Éste es el tipo más frecuente de hígado graso y se observa sobre todo en alcoholismo o hepatopatía alcohólica, diabetes mellitus, obesidad y tras nutrición parenteral prolongada. Los cortes de hígado teñidos con hematoxilina y eosina muestran hepatocitos con grandes vacuolas vacías que "empujan" el núcleo hacia la periferia de la célula. En general, la grasa en el hígado no es intrínsecamente dañina y desaparece cuando mejora o se cura la enfermedad predisponente.

Etiología

Las principales causas de hígado graso macrovesicular guardan relación con la edad, la localización geográfica y el estado metabólico-nutricional de la población de pacientes. El *alcoholismo crónico* es la causa más frecuente de esteatosis hepática en Estados Unidos y en otros países con elevado consumo de alcohol. La gravedad de la infiltración grasa se correlaciona en alguna medida con la duración y la intensidad del consumo excesivo de alcohol. Además, en los países occidentales la

combinación de NAFLD y esteatohepatitis no alcohólica (*nonalcoholic steatohepatitis*, NASH) se asocia con obesidad. Muchos de estos pacientes (hasta un tercio) tienen diabetes mellitus de tipo 2 o hiperlipidemia. El conjunto de obesidad, diabetes, hipertrigliceridemia e hipertensión ha recibido el nombre de *síndrome X* y guarda un vínculo especialmente fuerte con la NAFLD progresiva. Factores como edad de más de 45 años, obesidad (índice de masa corporal de 30 o más), razón aminotransferasa de aspartato (*aspartate aminotransferase,* AST)/aminotransferasa de alanina (*alanine aminotransferase,* ALT) mayor de la unidad, y diabetes, se han vinculado con un mayor peligro de fibrosis importante. Cuando hay actividad inflamatoria puede reflejar los efectos combinados de la agresión oxidativa, la consiguiente peroxidación de lípidos y la expresión anormal de citocinas, en especial el incremento del factor de necrosis tumoral.

La *malnutrición proteínica*, especialmente en la lactancia y los primeros años de la infancia, es la causa de la mayor parte de los casos graves de hígado graso en las zonas tropicales de África, Sudamérica y Asia. Las alteraciones hepáticas pueden aparecer asociadas a otras manifestaciones clínicas y anatomopatológicas del kwashiorkor. El establecimiento quirúrgico de un *cortocircuito yeyunoileal* para tratar la obesidad mórbida se asoció en ocasiones a hígado graso grave y a una insuficiencia hepática potencialmente fatal. Como dato paradójico, también pueden presentar NAFLD las personas que pierden rápidamente peso o que son sometidas a operaciones de derivación gástrica para tratar la obesidad patológica. En los enfermos con síndrome de Cushing y en los que reciben dosis altas de glucocorticoides puede ocurrir infiltración grasa del hígado. En muchas *enfermedades crónicas*, en particular aquéllas que se acompañan de nutrición deficiente o de malabsorción, se detecta un incremento del contenido graso en las células hepáticas. Por ejemplo, los pacientes con colitis ulcerosa grave, pancreatitis crónica o insuficiencia cardíaca prolongada suelen tener un grado moderado de esteatosis hepática cuando fallecen. Los pacientes mantenidos con *nutrición parenteral total* prolongada pueden padecer también hígado graso. En algunos casos, la infiltración grasa y la esteatohepatitis pueden ocurrir sin que se detecte causa alguna.

Numerosos agentes hepatotóxicos pueden producir hígado graso agudo que se acompaña frecuentemente de signos y síntomas de insuficiencia hepática. La intoxicación por tetracloruro de carbono o por DDT y la ingestión de productos que contienen fósforo amarillo originan esteatosis hepática grave. La ingestión aguda y prolongada de alcohol puede incluirse dentro de esta categoría y se acompaña de un rápido crecimiento con acumulación grasa del hígado.

Manifestaciones clínicas

Los signos y síntomas de la esteatosis hepática dependen del grado de infiltración por grasa, de la velocidad con que ésta se acumula y de la causa subyacente. El paciente obeso o diabético con hígado graso crónico suele estar asintomático y sólo tiene una hepatomegalia ligeramente dolorosa a la palpación. Las pruebas de función hepática son normales o muestran ligeras elevaciones de la fosfatasa alcalina o de las aminotransferasas. Por el contrario, la acumulación rápida de grasa como consecuencia de un estado de hiper-alimentación puede producir dolor intenso, debido

probablemente a la distensión de la cápsula de Glisson. Del mismo modo, los pacientes alcohólicos con hígado graso agudo tras un abuso alcohólico masivo pueden tener dolor espontáneo y a la palpación en el hipocondrio derecho, a menudo junto con datos de laboratorio propios de colestasis. La presentación clínica del hígado graso debido a productos hepatotóxicos es similar a la de la insuficiencia hepática fulminante de cualquier causa, con manifestaciones de encefalopatía hepática, alargamiento pronunciado del tiempo de protrombina, elevaciones intensas de las aminotransferasas y grados variables de ictericia. Aunque se considera que la esteatohepatitis sigue en general una evolución clínica benigna, con mejoría cuando se elimina la causa desencadenante, algunos individuos pueden evolucionar hacia fibrosis significativa e incluso a cirrosis. Estudios recientes indican que puede haber fibrosis sustancial o cirrosis en 15 a 50% de los pacientes con NASH. En el único estudio con seguimiento a largo plazo, 30% de los pacientes con fibrosis tenían cirrosis a los 10 años. Es posible que algunos casos de cirrosis "criptógena" se deban a NASH de larga evolución y que la grasa abandone el hígado a medida que se desarrolla la etapa final de la hepatopatía.

Diagnóstico

La detección de un hígado de mayor consistencia, no doloroso y generalmente agrandado, con disfunción mínima en un paciente con alcoholismo crónico, malnutrición, diabetes mellitus mal controlada u obesidad, debe sugerir la existencia de esteatosis hepática. Por lo general su presencia se confirma mediante CT, MRI o ecografía. A menudo se detectan elevaciones ligeras de las aminotransferasas en relación con esteatohepatitis. Un aumento desproporcionado de la AST que origine una relación AST/ALT mayor de dos suele ser consecuencia de hepatitis alcohólica. Cuando haya dudas diagnósticas, la biopsia hepática con aguja mostrará el aumento de contenido graso del hígado, la presencia de cierta fibrosis y, posiblemente, el trastorno responsable.

Tratamiento

El aporte nutricional adecuado, la eliminación del alcohol o de los tóxicos responsables y la corrección de los trastornos metabólicos asociados suelen ir seguidos de la recuperación. No hay fundamento clínico para utilizar agentes lipotrópicos como la colina. Cuando proceda, hay que centrar la atención en la abstinencia alcohólica, el control cuidadoso de la diabetes (por insulinoterapia o uso de agentes hipoglucemiantes), la pérdida de peso o la corrección de los trastornos de la absorción intestinal. En el hígado graso alcohólico se aprecia disminución gradual de la grasa hepática al cabo de cuatro a ocho semanas con dieta adecuada y abstinencia del alcohol. Del mismo modo, la infiltración grasa suele desaparecer en las dos semanas que siguen a la suspensión de la hipernutrición parenteral. Estudios piloto en sujetos con NASH sugieren que es benéfico el tratamiento con ursodiol, betaína (precursora de la S-adenosilmetionina), vitamina E y flebotomía. La troglitazona ha producido algún beneficio en individuos que también tienen resistencia a la insulina.

Hígado graso microvesicular

Éste es el tipo menos frecuente de hígado graso. En el examen microscópico, la grasa ocupa muchas vacuolas pequeñas. Aunque las gotas están formadas por triglicéridos tanto en el tipo macrovesicular como en el microvesicular, la razón de esta diferencia morfológica no está clara.

El *hígado graso agudo del embarazo* (*acute fatty liver of pregnancy*, AFLP) es un síndrome que aparece en la última etapa de la gestación y que se acompaña con frecuencia de ictericia e insuficiencia hepática. El hígado es normalmente pequeño. Este cuadro es más frecuente cuando la madre tiene un feto masculino y se puede asociar con un déficit de 3-hidroxiacil-COH-deshidrogenasa de cadena larga. La AFLP por lo común obliga a terminar la gestación, ante el peligro de deterioro rápido y letal. La preeclampsia o el síndrome de *hemólisis*, enzimas hepáticas elevadas (*elevated liver enzymes*) y recuento plaquetario bajo (*low platelet count*) (HELLP), que pueden complicar la eclampsia, se presentan de forma similar y pueden avanzar a una disfunción hepática grave, aunque característicamente el tamaño del hígado es normal. También es característico que las elevaciones de la aminotransferasa sean discretas en todos estos trastornos (por lo general <500). Si se diagnostica a tiempo, la enfermedad habitualmente se resuelve con la terminación del embarazo. La recurrencia en embarazos posteriores es rara.

También puede producirse una acumulación microvesicular de grasa como respuesta tóxica al ácido valproico y a dosis excesivas de tetraciclina. Es un dato característico de la *enfermedad de los vómitos de Jamaica*, que se debe a la hipoglicina A presente en los frutos inmaduros del ackee. Se ha descrito como una complicación del tratamiento con los análogos de nucleósidos la combinación de acidosis láctica y lesión hepática grave, con hígado graso microvesicular.

Síndrome de Reye (hígado graso con encefalopatía)

Esta enfermedad aguda acontece tan sólo en niños menores de 15 años de edad. Se caracteriza clínicamente por vómitos, signos de lesión progresiva del sistema nervioso central y de alteración hepática e hipoglucemia. Morfológicamente, existe una extensa vacuolización grasa del hígado y de los túbulos renales. Ocurre disfunción mitocondrial con descenso de la actividad de las enzimas mitocondriales hepáticas. La causa es desconocida, aunque se ha sugerido la intervención de virus y medicamentos, en especial los salicilatos. En los brotes epidémicos de síndrome de Reye se ha señalado un mayor uso de ácido acetilsalicílico, con concentraciones séricas de salicilatos más elevadas en los niños con la enfermedad que en la población general. La constatación de esta relación y el consiguiente descenso del empleo de ácido acetilsalicílico puede ser responsable de la disminución de la incidencia del síndrome de Reye. Sin embargo, esta enfermedad puede aparecer sin que haya habido exposición a los salicilatos. En los casos letales, el hígado está aumentado de tamaño y es amarillo, con microvacuolización celular difusa muy notable. En algunos casos se ha observado también una necrosis hepática zonal periférica. Las alteraciones extrahepáticas más importantes son degeneración grasa de las células tubulares, y edema y degeneración neuronal cerebrales. Los estudios con microscopia electrónica ponen de manifiesto alteraciones estructurales de las mitocondrias en hígado, cerebro y músculo.

El cuadro clínico suele sobrevenir tras una infección de las vías respiratorias altas, en especial gripe o varicela. Al cabo de uno a tres días se presentan vómitos persistentes junto con estupor, que suele avanzar con rapidez a convulsiones generalizadas y coma. El hígado está aumentado de tamaño, pero es *característico que la ictericia sea mínima o nula.* Las alteraciones de laboratorio más llamativas son elevación de las aminotransferasas séricas, alargamiento del tiempo de protrombina, hipoglucemia, acidosis metabólica e incremento de la concentración sérica de amoníaco. La mortalidad del síndrome de Reye es de ~50%. El tratamiento consiste en infusión de glucosa al 20% y de plasma fresco congelado, así como manitol intravenoso para reducir el edema cerebral. No se ha detectado hepatopatía crónica en los sobrevivientes.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Enfermedades por depósito

Entre las *enfermedades por depósito de lípidos* se incluyen las enfermedades hereditarias de Gaucher y de Niemann-Pick. Otras enfermedades raras asociadas a aumento de la grasa hepática son abetalipoproteinemia, enfermedad de Tangier, enfermedad de Fabry e hiperlipoproteinemias de los tipos I y V (cap. 335). Se observa agrandamiento hepático a causa de la distensión de las células hepáticas por glucógeno en algunos diabéticos mal controlados y frecuentemente en la diabetes juvenil. Más a menudo, sin embargo, la hepatomegalia se debe a infiltración grasa (véase antes). La cetoacidosis y el tratamiento intenso con insulina pueden incrementar la hepatomegalia.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Otras enfermedades infiltrativas y metabólicas

Déficit de α_1-antitripsina

Los pacientes con déficit homocigótico de α_1-antitripsina (α_1AT) sérica son propensos a padecer enfisema en la edad adulta. La enfermedad debe sospecharse ante la ausencia de globulina alfa$_1$ en la electroforesis sérica (la α_1AT constituye normalmente hasta 90% de esta fracción) y se confirma por la determinación directa de α_1AT. El fenotipo específico puede establecerse mediante electroforesis en gel de almidón. Aunque se conocen alrededor de 75 alelos, sólo los alelos PiZ y PiS se asocian con enfermedad clínicamente manifiesta. Las bases moleculares de estos productos alterados se han relacionado con sustituciones aisladas de ácidos nucleicos. Por ejemplo, el genotipo PiZ se debe a una transposición de guanina (G) por adenina (A), que determina la sustitución de ácido glutámico por lisina en la posición 292 de la cadena proteínica de la α_1AT. Los hepatocitos de algunos pacientes con este déficit contienen glóbulos positivos para la tinción con ácido peryódico-colorante de Schiff. Alrededor de 10% de los niños con déficit homocigótico de α_1AT (fenotipo PiZZ) experimentan una alteración hepática significativa, incluidas hepatitis neonatal y cirrosis progresiva. Se ha sugerido que de 15 a 20% de todas las hepatopatías crónicas de la infancia pueden atribuirse a déficit de α_1AT. En la edad adulta, la manifestación más frecuente de déficit de α_1AT es una cirrosis asintomática, que puede evolucionar hacia una forma micronodular o macronodular y complicarse con el desarrollo de un carcinoma hepatocelular. La aparición de hepatopatía en estos pacientes no guarda relación con el desarrollo de enfermedad pulmonar. → ***Véanse más detalles en el capítulo 242.***

Síndrome de Hurler

Se trata de una enfermedad hereditaria rara caracterizada por el depósito extenso de mucopolisacáridos (condroitinsulfato B y heparán sulfato) en muchos tejidos. El hígado suele ser grande y duro. Microscópicamente, las células de Kupffer y otros macrófagos están agrandados y repletos de un material granular metacromático. Puede ocurrir cirrosis como complicación tardía. → ***Véanse más detalles en el capítulo 340.***

Porfirias

Véase capítulo 337

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Alteraciones del sistema reticuloendotelial

(Véanse también caps. 52 y 98.) En los diversos tipos de *leucemias* y *linfomas* es frecuente la hepatomegalia moderada o masiva. La ictericia, si existe, suele ser ligera y secundaria a hemólisis, aunque en los linfomas puede ocurrir colestasis como manifestación paraneoplásica. Una ictericia intensa y prolongada es muy rara y se debe a la obstrucción de los conductos biliares intrahepáticos o extrahepáticos por el tumor. La biopsia hepática pone de manifiesto infiltración portal y sinusoidal en gran parte de los casos de leucemia, pero el patrón celular suele ser mixto e inespecífico. La biopsia hepática sólo es diagnóstica en 5% de los pacientes con *enfermedad de Hodgkin.* Este porcentaje aumenta en los pacientes con enfermedad más avanzada o con esplenomegalia. La biopsia dirigida por laparoscopia u obtenida por laparotomía tiene mayores probabilidades de ser positiva que la obtenida de manera "ciega" con aguja. En pacientes con linfoma se han descrito alteraciones inespecíficas del hígado, que pueden contribuir a que las pruebas de función hepática sean anormales.

La *metaplasia mieloide* y otros trastornos mieloproliferativos que originan hematopoyesis extramedular producen hepatomegalia, que puede alcanzar gran tamaño, en especial tras practicar una esplenectomía. Con frecuencia se detectan elevaciones de la fosfatasa alcalina sérica. La ascitis y la hipertensión portal son complicaciones raras, debidas a la afección difusa de las vénulas portales y de los linfáticos.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Infiltraciones granulomatosas

Debido tal vez a la gran población de fagocitos mononucleares en el hígado, este órgano se ve afectado por diversas enfermedades granulomatosas generalizadas, como sarcoidosis, tuberculosis miliar, histoplasmosis, brucelosis, esquistosomosis, beriliosis y reacciones inducidas por medicamentos (cuadro 290-2). Además pueden detectarse ocasionalmente granulomas aislados, sin trascendencia diagnóstica, en pacientes con diversos tipos de cirrosis y hepatitis. El hígado infiltrado por granulomas puede estar ligeramente agrandado y endurecido, pero la disfunción hepática suele ser leve. Es frecuente que se eleve la fosfatasa alcalina sérica de forma ligera o intensa. A veces se detectan también elevaciones leves de las aminotransferasas. En algunos pacientes con sarcoidosis o brucelosis puede ocurrir hipertensión portal, y en ocasiones la curación de las lesiones granulomatosas se sigue de una extensa cicatrización fibrosa posnecrótica o de cirrosis posnecrótica, como ocurre en la esquistosomosis.

Cuadro 290-2. Algunas causas de granulomas hepáticos

ENFERMEDADES GENERALIZADAS
Sarcoidosis
Linfomas de Hodgkin y no hodgkinianos
Cirrosis biliar primaria
Beriliosis
Enfermedad de Crohn
Granulomatosis de Wegener
Hepatitis granulomatosa idiopática
INFECCIONES
Bacterianas
Tuberculosis
Mycobacterium avium-intracellulare
Brucelosis
Lepra
Víricas

Virus de Epstein-Barr
Citomegalovirus
Varicela
Parasitarias
Esquistosomosis
Por rickettsias
Fiebre Q
Por espiroquetas
Sífilis
Medicamentos
Sulfamidas
Isoniazida
Alopurinol

La biopsia hepática con aguja suele proporcionar la primera prueba definitiva de que existe una enfermedad granulomatosa generalizada o diseminada. En los enfermos con sarcoidosis que no muestran indicios clínicos o de laboratorio de afección hepática, la biopsia con aguja revela granulomas sarcoideos en alrededor de 80% de los casos. Si se sospecha tuberculosis miliar, hay que destinar un fragmento de la muestra de biopsia para realizar tinciones y cultivos en busca de micobacterias. Se puede detectar el patógeno en la mayoría de los casos, especialmente si existen granulomas caseificantes. Hay que estudiar cortes seriados de la muestra de biopsia si no aparecen granulomas en un primer examen. Por sí solo, el aspecto microscópico de los granulomas no suele ser específico, y el diagnóstico definitivo requiere de otros datos clínicos, histológicos y de laboratorio.

En ~20% de los pacientes no es posible identificar la causa de la infiltración granulomatosa. Cuando estos infiltrados se acompañan de fiebre de origen desconocido, debe plantearse la posibilidad diagnóstica de *hepatitis granulomatosa*. Éste es un raro trastorno de causa desconocida que se diagnostica por exclusión. Aunque la hepatitis granulomatosa responde a dosis moderadas de glucocorticoides, las recaídas son frecuentes y este tratamiento nunca se debe instaurar salvo que se hayan descartado tuberculosis u otras causas de infiltración granulomatosa. En este proceso debe haberse incluido un intento empírico inicial de tratamiento antituberculoso.

Amiloidosis

(véase también cap. 310) La amiloidosis generalizada, ya sea una forma familiar, primaria e idiopática, o una forma secundaria a enfermedades inflamatorias crónicas o a una neoplasia, afecta con frecuencia al hígado. Macroscópicamente, el hígado infiltrado por amiloide está aumentado de tamaño, es pálido y de consistencia elástica. Al microscopio, el depósito birrefringente de amiloide se observa como un material homogéneo y céreo en el seno del espacio de Disse, que se concentra

con frecuencia en las zonas periportales y se acompaña de atrofia de las laminillas hepatocíticas adyacentes. La afección selectiva de las paredes de los vasos sanguíneos, especialmente las arteriolas hepáticas, puede ser un rasgo muy llamativo de amiloidosis primaria. Sin embargo, con esta posible excepción, las lesiones hepáticas son las mismas en todas las formas de amiloidosis y están presentes en 60 a 90% de los casos.

Se detecta un hígado firme y aumentado de tamaño en alrededor de 60% de los pacientes, y en las fases avanzadas de la enfermedad ocurre ascitis en aproximadamente 20%. No suele haber ictericia, hipertensión portal ni otros signos propios de hepatopatía crónica. Las alteraciones de la función hepática son frecuentes, pero no guardan relación directa con el grado de infiltración hepática. Son comunes la hipoalbuminemia y la elevación de la fosfatasa alcalina sérica. No obstante, la hipoalbuminemia puede ser consecuencia de un síndrome nefrótico; el tiempo de protrombina suele ser normal. El diagnóstico se establece por biopsia rectal, cutánea, hepática o de otros órganos afectados, y por la demostración de los depósitos característicos, que se tiñen con rojo Congo y se observan en la microscopia con luz polarizada.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Hepatopatía asociada a SIDA

La hepatopatía se ha tornado una causa importante de morbilidad y mortalidad en sujetos con VIH/SIDA, en gran medida por las complicaciones de la hepatitis activa crónica, en que participa la infección por virus de hepatitis B y C solos o en combinación (caps. 173 y 285). Todo lo anterior se ha vuelto particularmente evidente en la época actual en que se cuenta con tratamiento con antirretrovíricos muy activos (*highly active antiretroviral therapy*, HAART), que ha sido muy exitoso para disminuir la viremia por VIH (cap. 173). Los pacientes viven más tiempo por los efectos beneficiosos del HAART, y su hepatopatía y sus complicaciones han asumido importancia mayor como elemento que rige la evolución definitiva y última de los enfermos. Las estrategias que se siguen en ellos se exponen en detalle en los capítulos 173 y 285. Otras causas importantes de daño hepático en personas infectadas por VIH son los efectos hepatotóxicos directos de los antirretrovíricos utilizados en los regímenes HAART; lo anterior es particularmente válido en el caso de la nevirapina, análogo no nucleósido (cap. 173) y algunos de los análogos nucleósidos e inhibidores de proteasa. Por último, las personas con enfermedades avanzadas por VIH por lo común presentan manifestaciones de hepatopatía secundaria, que suele ser leve, al afectar el hígado otras enfermedades generalizadas. En tales enfermos suele haber enfermedad granulomatosa del hígado y puede ser causada por infecciones por oportunistas, entre ellos el más común *Mycobacterium avium-intracellulare*. Son menos frecuentes las hepatitis por citomegalovirus y las micosis del hígado. Otra entidad perfectamente identificada es la colangiopatía del SIDA. Posee características similares a las observadas en la colangitis esclerosante primaria y depende típicamente del ataque de las vías biliares por criptosporidios, microsporidios, virus citomegálicos o estos dos últimos. A menudo hay estenosis de la ampolla de Vater.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Adams PC, Chakrabarati S: Genotypic/phenotypic correlations in genetic hemochromatosis: Evolution of diagnostic criteria. Gastroenterology 114:319, 1998 [PMID: 9453492]

American Gastroenterological Association: Medical Position Statement: Nonalcoholic fatty liver disease. Gastroenterology 123:1702, 2002

Angulo P: Nonalcoholic fatty liver disease. N Engl J Med 346:1221, 2002 [PMID: 11961152]

Bacon BR et al: Molecular medicine and hemochromatosis: At the crossroads. Gastroenterology 116:193, 1999 [PMID: 9869618]

Crystal RG: Alpha 1-antitrypsin deficiency, emphysema and liver disease: Genetic basis and strategy for therapy. J Clin Invest 85:1343, 1990 [PMID: 2185272]

Hurwitz ES et al: Public Health Service Study on Reye's syndrome and medications. N Engl J Med 313:842, 1985

Hutchison DC: Natural history of alpha 1-protease inhibitor deficiency. Am J Med 84:3, 1988 [PMID: 3289386]

James O, Day C: Non-alcoholic steatohepatitis: Another disease of affluence. Lancet 353:1634, 1999 [PMID: 10335777]

Knox TA, Olans LB: Liver disease in pregnancy. N Engl J Med 335:569, 1996 [PMID: 8678935]

Matteoni CA: et al: Nonalcoholic fatty liver disease: A spectrum of clinical and pathological severity. Gastroenterology 116:1414, 1999

Minakami H et al: Pre-eclampsia: A microvesicular fat disease of the liver. Am J Obstet Gynecol 159:1043, 1988 [PMID: 3189435]

Perlmutter DH: The cellular basis for liver injury in alpha 1-antitrypsin deficiency. Hepatology 13:172, 1991 [PMID: 1988338]

Reid AE: Nonalcoholic steatohepatitis. Gastroenterology 121:710, 2001 [PMID: 11522755]

Schiff ER et al: *Diseases of the Liver*, 8th ed. Philadelphia, Lippincott, 1999

Scriver CR et al (eds): *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, 8th ed. New York, McGraw-Hill, 2001

Steindl P et al: Wilson's disease in patients with liver disease: A diagnostic challenge. Gastroenterology 113:212, 1997 [PMID: 9207280]

Sternlieb I: Perspectives on Wilson's disease. Hepatology 12:1234, 1990 [PMID: 2227823]

Zakim D, Boyer TD: *Hepatology: A Textbook of Liver Disease*, 3d ed. Philadelphia, Saunders, 1996

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Trasplante hepático: introducción

El trasplante de hígado, que es la sustitución del hígado original (nativo) enfermo por un órgano normal (aloinjerto), ha madurado desde un procedimiento experimental que se practicaba en individuos extraordinariamente graves, hasta ser una técnica aceptada, que salva la vida, y que se practica en fecha mucho más temprana en la evolución natural de la hepatopatía terminal. La estrategia más avanzada técnicamente y la preferida es el *trasplante ortotópico* en que se extrae el órgano original y se coloca el órgano donado, en el mismo sitio anatómico. Practicado inicialmente en el decenio de 1960 por Starzl en la Universidad de Colorado y más tarde en la Universidad de Pittsburgh y por Calne en Cambridge, Inglaterra, el trasplante hepático se realiza de manera rutinaria en docenas de centros en todo Estados Unidos y Europa occidental. Los buenos resultados, medidos por la supervivencia anual, han mejorado de alrededor de 30% en el decenio de 1970 a más de 85% hoy en día. Estas mayores posibilidades de prolongar la vida, que se comenzaron a observar en los comienzos del decenio de 1980, fueron consecuencia de refinamientos en la técnica operatoria, mejoría en la obtención y conservación de órganos, progresos en la terapia inmunosupresora y, quizá de mayor trascendencia, selección y concertación cronológica más precisas respecto al paciente, basadas en mejores conocimientos científicos. A pesar de la morbilidad y la mortalidad perioperatorias, y de los aspectos técnicos y asistenciales difíciles del método y sus costes, el trasplante de hígado se ha vuelto el procedimiento más indicado en individuos escogidos cuya hepatopatía aguda o crónica es progresiva y letal y que no mejora con terapia médica. Con base en el nivel actual de buenos resultados logrados, cada año aumenta el número de trasplantes de hígado; de 2000 a 2002, en Estados Unidos unos 4 500 pacientes recibieron aloinjertos de hígado. Aun así, es todavía mayor la demanda de estas glándulas que su disponibilidad; en el mismo período mencionado y en ese país, más de 16 000 personas quedaron en la lista de espera de un hígado donado. En reacción a esta escasez drástica de órganos, muchos centros de trasplante han comenzado a complementar el injerto de hígado obtenido de cadáver con el injerto de un órgano de donante vivo.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Indicaciones

Los posibles candidatos para recibir un trasplante hepático son niños y adultos que, en ausencia de contraindicaciones (véase más adelante), sufren una enfermedad hepática grave e irreversible para la que no hay o se han agotado los tratamientos médicos y quirúrgicos alternativos. *El momento de realizar la operación es de importancia fundamental.* De hecho, se considera que el perfeccionamiento de los criterios de selección de los pacientes y de programación de la cirugía contribuyó más al aumento de los éxitos del trasplante hepático en el decenio de 1980 que el conjunto de importantes avances técnicos e inmunológicos logrados. Aunque la enfermedad debe estar avanzada, y aunque haya que dar oportunidad a que se produzca su estabilización o mejoría, de modo espontáneo o inducido por el tratamiento, el trasplante debe realizarse lo suficientemente pronto para que el procedimiento quirúrgico tenga probabilidades de éxito. Lo ideal es considerar el trasplante en pacientes con enfermedad hepática avanzada que sufran o hayan sufrido una descompensación hepática que ponga o haya puesto en riesgo su vida, cuya calidad de vida se haya degradado a niveles inaceptables o cuya hepatopatía vaya a producir previsiblemente una lesión irreversible del sistema nervioso central (SNC). Si esto se hace a tiempo, se evitará que el paciente presente alguna contraindicación o un deterioro generalizado extrahepático. Aunque los pacientes con cirrosis bien compensada pueden vivir muchos años, un gran número de enfermos con hepatopatías crónicas casi estables padecen una enfermedad mucho más avanzada de lo que parece. Como se señala más adelante, cuanto mejor sea la situación del paciente antes del trasplante, tanto mayores serán las posibilidades de éxito. La decisión sobre *cuándo* trasplantar es complicada y requiere la valoración conjunta de un equipo experimentado de hepatólogos, cirujanos de trasplantes, anestesistas y especialistas en tratamientos de sostén, por no mencionar la necesidad de disponer de un consentimiento bien informado del paciente y de su familia.

Trasplante en niños

Las indicaciones del trasplante en la infancia se reseñan en el cuadro 291-1. La más frecuente es la *atresia biliar*. Los *trastornos hereditarios o genéticos del metabolismo* asociados con insuficiencia hepática constituyen otra indicación importante de trasplante en niños y adolescentes. En la enfermedad de Crigler-Najjar de tipo I y en determinados trastornos hereditarios del ciclo de la urea o del metabolismo de los aminoácidos o del par lactato-piruvato, el trasplante puede ser el único modo de prevenir el deterioro progresivo de la función del SNC, a pesar de que el hígado nativo sea estructuralmente normal. El trasplante combinado de hígado y corazón ha conseguido mejorías

espectaculares de la función cardíaca y de las concentraciones de colesterol en niños con hipercolesterolemia homocigótica familiar; se ha realizado con éxito el trasplante combinado de hígado y riñón en niños con oxalosis hereditaria. En hemofílicos con hepatitis secundaria a transfusiones e insuficiencia hepática, el trasplante hepático ha tenido como consecuencia la normalización de la síntesis de factor VIII.

Cuadro 291-1. Indicaciones del trasplante hepático

Niños	Adultos
Atresia biliar	Cirrosis biliar primaria
Hepatitis neonatal	Cirrosis biliar secundaria
Fibrosis hepática congénita	Colangitis esclerosante primaria
Enfermedad de Alagille[a]	Enfermedad de Caroli[c]
Enfermedad de Byler[b]	Cirrosis criptógena
Déficit de antitripsina α_1	Hepatitis crónica con cirrosis
Trastornos congénitos del metabolismo	Trombosis de las venas suprahepáticas
Enfermedad de Wilson	Hepatitis fulminante
Tirosinemia	Cirrosis alcohólica
Enfermedades por depósito de glucógeno	Hepatitis vírica crónica
Enfermedades por depósito lisosómico	Tumores malignos hepatocelulares primarios
Protoporfiria	Adenomas hepáticos
Enfermedad de Crigler-Najjar de tipo I	
Hipercolesterolemia familiar	
Oxalosis hereditaria	
Hemofilia	

[a]Displasia arteriohepática con escasez de conductos biliares y malformaciones congénitas, como estenosis pulmonar.

[b]Colestasis intrahepática, insuficiencia hepática progresiva, retraso mental y del crecimiento.

[c]Dilataciones quísticas múltiples en los conductos biliares intrahepáticos.

Trasplante en adultos

El trasplante hepático está indicado en las *cirrosis avanzadas* de cualquier etiología (cuadro 291-1). En la colangitis esclerosante y en la *enfermedad de Caroli* (múltiples dilataciones quísticas del árbol biliar intrahepático), las infecciones y sepsis recurrentes, debidas a la obstrucción fibrótica o inflamatoria de las vías biliares, pueden ser una indicación de trasplante. Dado que la cirugía previa

en la vía biliar puede dificultar el trasplante hepático y constituir una contraindicación relativa de esta intervención, la derivación quirúrgica de las vías biliares ha quedado proscrita en los pacientes con colangitis esclerosante. En los pacientes sometidos a trasplante por *trombosis de las venas suprahepáticas* (*síndrome de Budd-Chiari*), es esencial establecer un tratamiento anticoagulante en el posoperatorio; los trastornos mieloproliferativos subyacentes deben ser tratados con anterioridad, pero no contraindican el trasplante hepático. Los pacientes con *hepatitis fulminante* son candidatos a recibir un trasplante hepático si se obtiene un órgano con rapidez, antes de que se establezcan complicaciones que amenacen la vida, incluido el edema cerebral. Los candidatos mas frecuentes para trasplante de hígado (cuya inclusión en los programas despertó inicialmente controversias) son los sujetos con *cirrosis alcohólica, hepatitis vírica crónica* y *cánceres hepatocelulares primarios*. Las tres categorías son consideradas como de riesgo alto, pero es posible plantear y practicar el trasplante en sujetos perfectamente escogidos, y las indicaciones más comunes para hacerlo son en la actualidad la hepatitis C crónica y la hepatopatía alcohólica, que abarcan 40% de todos los candidatos adultos para tal procedimiento. Los individuos con cirrosis alcohólica pueden ser considerados candidatos al trasplante si cumplen criterios estrictos de abstinencia y reforma conductual. Las personas con hepatitis C crónica han tenido una supervivencia temprana del aloinjerto y personal similar a la de otros subgrupos de pacientes después del trasplante; sin embargo, la reinfección en el órgano donado es casi indefectible, la hepatitis C repetitiva muestra evolución insidiosa, es escasa la utilidad de los antivíricos y se ha identificado con frecuencia cada vez mayor cirrosis e insuficiencia tardía del órgano injertado (más allá de cinco años). En individuos con hepatitis B crónica, en ausencia de medidas para impedir la recurrencia de la hepatitis B, la supervivencia después del trasplante disminuye 10 a 20%; sin embargo, el empleo profiláctico del concentrado de inmunoglobulina de hepatitis B (*hepatitis B immune globulin*, HBIg) durante el injerto y después de éste mejora las posibilidades de buenos resultados hasta un nivel similar al observado en individuos con causas no víricas de la descompensación hepática. Cabe recurrir a la lamivudina y al dipivoxilo de adefovir, antivíricos específicos ingeribles (cap. 287) para profilaxis contra la hepatitis B recurrente y para su tratamiento, y ello facilita todavía más la terapéutica de individuos a quienes se trasplantará el hígado a causa de hepatitis B terminal. Las manifestaciones de la recurrencia de la enfermedad se analizan con detalle más adelante. Se ha sometido a trasplante hepático a pacientes con tumores hepatobiliares primarios no metastásicos (carcinoma hepatocelular primario, colangiocarcinoma, hepatoblastoma, angiosarcoma, hemangioendotelioma epitelioide y adenomas hepáticos múltiples o de gran tamaño), pero la supervivencia global tras el trasplante en el caso de los tumores malignos hepatobiliares es significativamente menor que en otros tipos de enfermedades hepáticas. Para reducir la elevada probabilidad de que el tumor recurra tras el trasplante, algunos centros están evaluando protocolos experimentales de quimioterapia coadyuvante. Algunos centros de trasplante han comunicado excelentes tasas de supervivencia a largo plazo, sin recidiva, en pacientes con carcinoma hepatocelular irresecable, con lesiones únicas menores de 5 cm de diámetro o con un máximo de tres lesiones de menos de 3 cm de diámetro. En consecuencia, la mayor parte de los

centros restringen el trasplante hepático a pacientes con tumores malignos reducidos a estos límites. Dado que la probabilidad de que reaparezca el colangiocarcinoma es casi universal, este tumor ya no se considera una indicación de trasplante.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Contraindicaciones

Las *contraindicaciones absolutas* para la práctica de un trasplante hepático son las enfermedades generalizadas que comprometan la vida, las infecciones extrahepáticas bacterianas o fúngicas no controladas, las enfermedades cardiovasculares o pulmonares avanzadas preexistentes, múltiples anomalías congénitas no susceptibles de corrección y que pongan en peligro la vida, los tumores malignos metastásicos, el abuso activo de alcohol o de drogas y la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (cuadro 291-2). Dado que se ha trasplantado con éxito a pacientes cuidadosamente seleccionados en el séptimo e incluso el octavo decenios de la vida, la edad avanzada por sí misma ya no se considera una contraindicación absoluta; sin embargo, en los pacientes ancianos es necesario realizar un estudio pre-operatorio exhaustivo para excluir cardiopatía isquémica. La edad avanzada (>70 años), no obstante, debe considerarse una *contraindicación relativa*; es decir, un factor que hay que tener en cuenta junto con otras contraindicaciones relativas, como la hepatitis B con gran multiplicación vírica, la trombosis de la vena porta, una nefropatía previa no relacionada con hepatopatía, una sepsis intrahepática o biliar, la hipoxemia grave secundaria a cortocircuitos intrapulmonares de derecha a izquierda, el antecedente de cirugía hepatobiliar extensa o cualquier trastorno psiquiátrico grave y no controlado. Cualquiera de estas contraindicaciones relativas no basta por sí sola para impedir la práctica de un trasplante. Por ejemplo, el problema planteado por la trombosis de la vena porta se puede superar creando un injerto entre la vena porta del órgano donado y la vena mesentérica superior del paciente receptor. Los antivíricos altamente activos han mejorado en grado impresionante la supervivencia de individuos con infección por VIH (cap. 173), y la hepatitis C crónica ha surgido como una causa importante de morbilidad y mortalidad en la población infectada por VIH; ante tal situación, se ha reexaminado la aplicabilidad del trasplante a este grupo de pacientes, que había sido excluido. Están en marcha estudios en seres humanos con infección por VIH, para que reciban trasplante de hígado.

Cuadro 291-2. Contraindicaciones del trasplante de hígado

Absolutas	Relativas
Infección extrahepatobiliar no erradicada	Edad >70 años
Sepsis activa no tratada	Operaciones hepatobiliares extensas previas
Anomalías congénitas no corregibles que acortan la vida	Trombosis de vena porta
Toxicomanías o abuso de alcohol	Insuficiencia renal
Enfermedad cardiopulmonar avanzada	Cáncer extrahepático previo
Cánceres extrahepatobiliares	Obesidad intensa
Metástasis cancerosas en el hígado	Malnutrición o consunción intensas
Colangiocarcinoma	Incumplimiento de órdenes médicas
SIDA	Seropositividad de VIH
Enfermedades generalizadas fatales	Sepsis intrahepática
	Hipoxemia intensa a consecuencia de cortocircuitos intrapulmonares de derecha a izquierda
	Trastorno psíquico no controlado

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Consideraciones técnicas

Selección del órgano donado (cadáver)

El hígado de un cadáver para trasplante se obtiene predominantemente de personas que han muerto por traumatismo craneoencefálico. El hígado de este tipo de donantes que sean menores de 60 años es aceptable si cumple con los criterios siguientes: estabilidad hemodinámica, oxigenación adecuada, ausencia de infección por bacterias u hongos; ausencia de traumatismos abdominales y de disfunción hepática y negatividad serológica para virus de hepatitis B y C y VIH. En ocasiones se utiliza el órgano de donantes con hepatitis B y C, como el caso de receptores que han padecido las dos formas de hepatitis, respectivamente. Rara vez se usa el órgano donado que posee anticuerpos contra el antígeno central de hepatitis B (*antibody to hepatitis B core antigen*, anti-HBc), y se usa si es especialmente urgente la necesidad de contar con él y es posible tratar de manera profiláctica con HBIg y otros antivíricos a quienes reciben tales órganos. Se conservan artificialmente las funciones cardiovasculares y respiratorias hasta que se extrae el hígado. Otros de los aspectos importantes en la selección del donante son la compatibilidad de los grupos sanguíneos ABO y el volumen del órgano, es decir, la comparación entre el donante y el receptor; sin embargo, en situaciones de urgencia o extraordinaria escasez de órganos, cabe utilizar hígados con incompatibilidad de ABO o usar la mitad de la víscera. No se necesita la tipificación hística para la compatibilidad del antígeno leucocítico humano (*human leukocyte antigen*, HLA), y la presencia de anticuerpos citotóxicos preformados contra HLA no impide que se realice el trasplante. Después de perfundir una solución fría de electrólitos el hígado donado se extrae y se empaca en hielo. El uso de la solución de la Universidad de Wisconsin (UW), con abundantes lactobionato y rafinosa, ha permitido retardar la crioisquemia a 20 h; sin embargo, un límite más razonable podrían ser 12 h. Las mejores técnicas para la obtención de múltiples órganos del mismo donante ha ampliado la posibilidad de disponer del hígado donado, pero todavía el número de órganos es rebasado con mucho por la demanda que se tiene de ellos. En la actualidad, en Estados Unidos todos los hígados donados se distribuyen a través de una red de compartición nacional de órganos [United Network of Organ Sharing (UNOS)] para distribuir los órganos disponibles con base en consideraciones regionales y "situación aguda" del receptor. Los receptores que necesitan los máximos cuidados (cuidados intensivos) son los que tienen la prioridad absoluta, pero siguen evolucionando las estrategias de asignación y distribución que equilibran las urgencias máximas con los resultados mejores en cuanto a la distribución de órganos de cadáveres. La asignación basada en la

puntuación de Child-Turcotte-Pugh (CTP), que utiliza cinco variables clínicas (etapa de la encefalopatía, ascitis, bilirrubina, albúmina y tiempo de protrombina) y el tiempo de espera, ha sido sustituida por la asignación basada en la sola urgencia, calculada con base en la puntuación del Model for End Stage Liver Disease (MELD). La puntuación mencionada se basa en un modelo matemático que incluye bilirrubina, creatinina y tiempo de protrombina expresados en una razón internacional normalizada (*international normalized ratio,* INR) (cuadro 291-3). No se toman en consideración el tiempo de espera (excepto como elemento de desempate entre dos posibles receptores con las mismas puntuaciones MELD), ni los resultados después del trasplante, pero se ha demostrado que la puntuación MELD es el mejor predictor de la mortalidad previa al trasplante, satisface el criterio actual de que las necesidades médicas deben ser el factor determinante y decisivo, y elimina los aspectos subjetivos que conlleva el sistema de puntuación CTP (presencia y grado de ascitis y encefalopatía hepática) y las diferencias en los lapsos de espera en diferentes regiones de Estados Unidos. Los candidatos para trasplante de hígado que tienen carcinoma hepatocelular quizá no tengan descompensación suficiente para competir por un órgano donado, con base en los solos criterios de urgencia, y la espera larga de un órgano de cadáver origina a menudo proliferación del tumor más allá de los límites aceptables para hacer el trasplante; en esa situación se asigna a esos pacientes puntos MELD adicionales (cuadro 291-3).

Cuadro 291-3. Criterios para incluir a un posible receptor de hígado en la lista de espera del United Network for Organ Sharing (UNOS)

ESQUEMA DE ASIGNACIÓN PREVIO (EN ORDEN DE URGENCIA DESCENDENTE)	
Estado 1	Insuficiencia hepática fulminante (incluye disfunción del injerto primario y trombosis de arteria hepática en los siete días siguientes al trasplante, y también enfermedad de Wilson descompensada aguda)[a]
Estado 2A	Hepatopatía crónica con valoración de CTP[b] de 10 puntos o más, sujeto en la unidad de cuidados intensivos, pronóstico de que la persona no vivirá más de siete días, y además uno de los factores siguientes: encefalopatía hepática ≥ etapa III, hemorragia de varices que no mejora, síndrome hepatorrenal, ascitis o hidrotórax de origen hepático refractarios, coagulopatía con hemorragia constante (que no tiene sepsis extrahepática, dependencia de dosis altas o dobles de vasopresores o insuficiencia de múltiples órganos)
Estado 2B	Hepatopatía crónica con puntuación de CTP ≥10, o puntuación ≥7 y además uno de los factores siguientes: hemorragia de varices, síndrome hepatorrenal, antecedente de peritonitis bacteriana espontánea, ascitis refractaria o hidrotórax de origen hepático, hemorragia refractaria
Estado 3	Puntuación de CTP ≥7
Estado 7	Inactiva
ESQUEMA DE ASIGNACIÓN ACTUAL	

La puntuación del Model for End-Stage Liver Disease (MELD), que es una escala continua,[c] es la que rige la asignación de órganos donados. Este modelo se basa en el cálculo siguiente:
3.78 x $\log_e$ bilirrubina (mg/100 ml) + 11.2 x $\log_e$ razón normalizada internacional (INR) + 9.57 x $\log_e$ creatinina (mg/100 ml) + 6.43 (x 0 en el caso de hepatopatía alcohólica y colestásica, x 1 en todos los demás tipos de hepatopatía)[d,e,f]
Se cuenta con programas en línea para obtener las puntuaciones MELD: como http://www.mayoclinic.org/gi-rst/mayomodel6.html.

[a] Para niños menores de 18 años, el estado 1 incluye insuficiencia aguda o crónica de hígado y hospitalización en unidad de cuidados intensivos o la presencia de errores innatos del metabolismo.

[b] Los componentes de la puntuación de Child-Turcotte-Pugh (CTP), véase cuadro.

La puntuación de CTP se calcula asignando un punto a cada manifestación de la columna 1; dos puntos a cualquiera que esté en la columna 2 y tres puntos para cualquiera de los elementos de la columna 3. Clase A = ≤6; clase B = 7-9; clase C = ≥10. En caso de trastornos colestáticos como cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria y otros, las categorías de bilirrubina son <4, 4-10 y >10.

[c] En vez de las cuatro categorías de intensidad o gravedad en el sistema antiguo y ocho puntuaciones potenciales de CTP entre siete y 15, la escala MELD es continua y tiene 34 niveles que van de seis a 40. La escala mencionada sustituye a los estados 2A, 2B, y 3 (y 7), pero se conserva el estado 1 para individuos con la máxima prioridad. Rara vez se pueden obtener órganos donados si la puntuación de MELD no rebasa 20 a 30 puntos.

[d] Los individuos con carcinoma hepatocelular reciben 20 puntos adicionales (en el caso de estadio T1) o 24 (en el caso del estadio T2). Se considera que un valor de fetoproteína alfa de 500 ng/ml o mayor equivale a carcinoma hepatocelular de etapa I, incluso sin manifestaciones de la neoplasia en estudios imagenológicos.

[e] Se incluye la creatinina porque la función renal es un elemento validado de predicción de la supervivencia en individuos con hepatopatía. En pacientes en quienes se practica diálisis dos veces por semana, la creatinina en la ecuación se fija en 4 mg/100 ml.

[f] En el caso de niños menores de 18 años se utiliza la escala Pediatric End-Stage Disease (PELD); se basa en albúmina, bilirrubina, INR, retraso del crecimiento y edad. Se conserva el estado 1, pero el esquema PELD sustituye los estados 2 y 3.

Puntos	1	2	3
Encefalopatía	Ninguno	Etapas I-II	Etapas III-IV
Ascitis	Ausente	Leve, reactiva	Moderada-intensa
Bilirrubina (mg/100 ml)	<2	2-3	>3
Albúmina (g/100 ml)	>3.5	2.8-3.5	<2.8
Tiempo de protrombina	<15 s	15-17 s	>17 s

Trasplante de órgano de donante vivo

En ocasiones, y en particular en el caso del trasplante de hígado en niños, puede fraccionarse el órgano de cadáver entre dos receptores (un adulto y un niño). Otra alternativa más viable que ha

tenido aceptación cada vez mayor es trasplantar el lóbulo derecho del hígado de un adulto sano a otro adulto. El trasplante del lóbulo izquierdo (segmento lateral izquierdo) del donante vivo, que se introdujo en los comienzos de 1990 para aliviar la escasez extraordinaria de órganos donados para niños de corta edad, en la actualidad constituye alrededor de 33% de todos los trasplantes de esa glándula en niños. Ante la escasez de órganos de cadáveres, el trasplante de hígado de donante vivo (que abarca el lóbulo derecho, más voluminoso) se considera con frecuencia cada vez mayor en adultos. En 2001 se hicieron más de 500 procedimientos de ese tipo, lo cual representa más de 5% de todas las operaciones de trasplante de tal víscera hechas en Estados Unidos.

El trasplante de un órgano de donante vivo puede acortar el lapso de espera y el tiempo de crioisquemia; se hace en circunstancias planeadas y no en una situación de urgencia, y puede salvar la vida en individuos que no pueden esperar la obtención de un órgano de cadáver. Por supuesto, el aspecto contrario sería el peligro que conlleva para el donante sano (con una media de 10 semanas de discapacidad médica; complicaciones de vías biliares en alrededor de 5%; complicaciones posoperatorias como infección de la incisión, obstrucción del yeyunoíleon y eventraciones en 9 a 19% e incluso la muerte en 0.2 a 0.4% de los operados), así como la mayor frecuencia de complicaciones de vías biliares (15 a 32%) y vasculares (10%) en el receptor. Los donantes potenciales deben participar voluntariamente sin necesidad de coerción, y el personal del trasplante debe realizar grandes esfuerzos para descartar factores coercitivos sutiles o psicológicos inapropiados, así como para definir con cuidado al donante y al receptor los posibles beneficios y riesgos del método. Los donantes deben tener 18 a 60 años de edad; tipo sanguíneo compatible con el del receptor; no tener problemas médicos crónicos ni antecedentes de una gran operación en el vientre; mostrar relación genética o emocional con el receptor y superar una serie exhaustiva de evaluaciones clínicas, bioquímicas y serológicas para identificar trastornos médicos que los inhabilitarían. El receptor debe cumplir con los mismos criterios de la UNOS que quienes recibirán el aloinjerto de un cadáver.

Técnica quirúrgica

La extracción del órgano nativo del receptor es técnicamente difícil, en particular si hay hipertensión portal con circulación colateral y varices grandes, y más aún si se observan cicatrices de intervenciones quirúrgicas previas sobre el abdomen. La combinación de hipertensión portal y coagulopatía (tiempo de protrombina aumentado y trombocitopenia) se traduce en elevadas necesidades de transfusión de derivados sanguíneos. Después de disecar la vena porta y las venas cavas inferiores infrahepática y suprahepática, el cirujano diseca la arteria hepática y el colédoco. Como paso siguiente extrae el hígado original y coloca el órgano donado. Durante la fase anhepática ocurren coagulopatía, hipoglucemia, hipocalcemia e hipotermia, que deben ser corregidas por el equipo de anestesiología. Las anastomosis entre las venas cavas, las venas portas, las arterias hepáticas y las vías biliares se realizan en este orden; en el caso de los conductos biliares se practica una sutura término-terminal de ambos conductos o, si el conducto biliar del receptor no se puede utilizar para la reconstrucción, como ocurre en la colangitis esclerosante, se

hace una coledocoyeyunostomía a un asa en Y de Roux. Una intervención habitual de trasplante dura 8 h, pero oscila entre 6 y 18 h. Dada la hemorragia excesiva a veces se necesitan en la operación grandes volúmenes de sangre, hemoderivados y expansores volumétricos; las mejorías en la técnica quirúrgica y en la experiencia han hecho que disminuyan en gran medida las necesidades de sangre.

Como ya se dijo, entre las nuevas alternativas al trasplante ortotópico de hígado se incluyen el empleo de un segmento de la glándula, en la cual un órgano donado se divide y se coloca en dos receptores, así como métodos de donantes vivos, en los cuales se obtienen del donante los lóbulos izquierdo (para niños) o derecho (para adultos) para colocarlos en el receptor. En la técnica que se hace en adultos, una vez que se extrae del donante el lóbulo derecho se anastomosa la vena hepática derecha del órgano donado al segmento residual del mismo vaso del receptor, seguido de las anastomosis de vena porta y de arteria hepática entre el órgano donado y el receptor. Por último, se practican las anastomosis de conductos biliares, conducto a conducto (si se considera una maniobra práctica) o a través de una anastomosis en Y de Roux. El trasplante ortotópico en que el hígado donado se coloca sin extraer el hígado original ha tenido escasos buenos resultados y poca aceptación, excepto en unos cuantos centros. Para apoyar a individuos en estado muy grave hasta contar con un órgano donado idóneo, varios centros de la especialidad estudian métodos de perfusión extracorporal con cartuchos bioartificiales, hechos de hepatocitos fijados en sistemas de fibra hueca y que se utilizan como dispositivos de auxilio hepático temporal, pero no se ha definido su eficacia. Algunos terrenos en que se investiga la posibilidad de superar la escasez de órganos donados están el trasplante de hepatocitos y el xenotrasplante con órganos de origen no humano (p. ej., porcinos) genéticamente modificados.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Evolución y tratamiento posoperatorio

Tratamiento inmunosupresor

La aparición en 1980 de la ciclosporina como medicamento inmunosupresor contribuyó en grado sustancial al aumento de la supervivencia después del trasplante. La ciclosporina inhibe la activación precoz de los linfocitos T y actúa específicamente sobre las funciones de las células T que derivan de su interacción con su receptor y que utilizan la vía de transducción de señales dependiente del calcio; como consecuencia de ello, la actividad de la ciclosporina inhibe la activación del gen de la linfocina y bloquea las interleucinas 2, 3 y 4, el factor de necrosis tumoral alfa y otras linfocinas. La ciclosporina inhibe también funciones de las células B. Este proceso ocurre sin afectar las células de división rápida de la médula ósea, lo que puede estar relacionado con la baja frecuencia de infecciones generalizadas tras el trasplante. El efecto secundario más frecuente e importante de la ciclosporina es su nefrotoxicidad. Este medicamento origina una lesión tubular que depende de la dosis e induce directamente vasoespasmo arterial renal. Por tanto, es de gran importancia vigilar la función renal para controlar el tratamiento con ciclosporina, lo cual puede ser incluso un indicador más fidedigno que la determinación de las concentraciones sanguíneas del medicamento. La nefrotoxicosis es reversible y puede controlarse reduciendo la dosis. Otros efectos adversos del tratamiento con ciclosporina son hipertensión, hiperpotasiemia, temblor, hirsutismo, intolerancia a la glucosa e hiperplasia gingival.

El tacrolimo (denominado inicialmente FK 506) es un antibiótico macrólido lactónico aislado de un hongo japonés del suelo, *Streptomyces tsukubaensis.* Tiene el mismo mecanismo de acción que la ciclosporina, pero es 10 a 100 veces más potente. Utilizado inicialmente como tratamiento de "rescate" en los pacientes en quienes se producía rechazo a pesar del empleo de ciclosporina, el tacrolimo ha mostrado (en dos ensayos clínicos a gran escala, multicéntricos y aleatorizados) que se asocia con una frecuencia menor de rechazo agudo, rechazo refractario y rechazo crónico. Aunque la supervivencia del paciente y la del injerto son las mismas con ambos medicamentos, las ventajas que ofrece el tacrolimo en cuanto a reducir los episodios de rechazo, la necesidad de dosis suplementarias de glucocorticoides y el riesgo de infecciones bacterianas o por citomegalovirus, han simplificado el tratamiento de los pacientes sometidos a trasplante hepático. Además, la absorción oral de tacrolimo es más predecible que la de ciclosporina, especialmente durante el posoperatorio inmediato, cuando el tubo de drenaje en T interfiere en la circulación enterohepática de la ciclosporina. Como consecuencia, el tacrolimo ha sustituido a la ciclosporina en la mayor parte de

los centros de trasplante para la inmunodepresión primaria, y en muchas instituciones se utiliza en administración oral desde el principio, sin recurrir a la vía intravenosa. Los centros de trasplante que prefieren la ciclosporina disponen actualmente de un nuevo preparado microemulsionado que se absorbe mejor.

Aunque el tacrolimo es más potente que la ciclosporina, también es más tóxico, y las probabilidades de que deba suspenderse por acontecimientos adversos son mayores. El espectro de toxicidad del tacrolimo es similar al de la ciclosporina. Los efectos adversos más habituales son nefrotoxicosis y neurotoxicosis; esta última (temblor, convulsiones, alucinaciones, psicosis, coma) es más frecuente y más grave en los pacientes tratados con tacrolimo. Ambos medicamentos inducen diabetes mellitus, pero el tacrolimo no provoca hirsutismo ni hiperplasia gingival. Dado que existe superposición entre la toxicidad de ciclosporina y tacrolimo, especialmente en lo que se refiere a la nefrotoxicidad, y teniendo en cuenta que el tacrolimo reduce la eliminación de ciclosporina, no se deben usar juntos ambos medicamentos. El 99% del tacrolimo se metaboliza en el hígado, por lo que la disfunción hepática reduce su eliminación; en la insuficiencia primaria del injerto (cuando, por razones técnicas o por daño isquémico previo a su implantación el órgano trasplantado es defectuoso y no funciona normalmente desde el principio), la dosis de tacrolimo debe reducirse de manera sustancial, en particular en los niños. Ambos fármacos, ciclosporina y tacrolimo, son metabolizados por el sistema del citocromo P450 IIIA, y por tanto, los medicamentos que inducen el citocromo P450 (p. ej., fenitoína, fenobarbital, carbamazepina o rifampicina) disminuyen la disponibilidad de ciclosporina y tacrolimo, en tanto que los que inhiben el sistema P450 (p. ej., eritromicina, fluconazol, ketoconazol, clotrimazol, itraconazol, verapamilo, diltiazem, nicardipina, cimetidina, danazol, metoclopramida o bromocriptina) incrementan las concentraciones sanguíneas de ciclosporina y tacrolimo. Lo mismo que la azatioprina, tanto el tacrolimo como la ciclosporina parecen aumentar el riesgo de procesos linfoproliferativos malignos (véase más adelante), que es más probable que ocurran antes con ciclosporina y tacrolimo que con azatioprina. Teniendo en cuenta estos efectos secundarios, es preferible basar el tratamiento inmunosupresor en la combinación de ciclosporina y tacrolimo con prednisona y azatioprina, todos ellos en dosis reducidas.

En los pacientes con disfunción renal previa a la operación o que sufren un deterioro renal en su transcurso o inmediatamente después, el tratamiento con tacrolimo o ciclosporina a veces no es adecuado; en estas circunstancias puede ser conveniente inducir o mantener la inmunodepresión con anticuerpos monoclonales OKT3 contra las células T. El tratamiento con OKT3 ha resultado especialmente eficaz para corregir el rechazo agudo en la fase postrasplante y constituye el tratamiento ordinario ("convencional") del rechazo agudo que no responde a dosis masivas de metilprednisolona. La infusión intravenosa de OKT3 puede complicarse con fiebre transitoria, escalofríos y diarrea. Cuando se emplea este medicamento para inducir la inmunodepresión, ya sea inicialmente o como "rescate" en los pacientes que sufren rechazo a pesar del tratamiento "convencional", la incidencia de infecciones bacterianas, fúngicas y, sobre todo, por citomegalovirus, aumenta durante y después del tratamiento. En algunos centros se utiliza de

manera sistemática el tratamiento profiláctico antivírico con ganciclovir junto con el OKT3. Este último es un potente agente inmunosupresor, por lo cual su uso muestra mayor propensión a inducir complicaciones como infecciones por oportunistas o trastornos linfoproliferativos; por esa causa y dada la disponibilidad de otros fármacos inmunosupresores, actualmente se le utiliza con menor frecuencia. Otro medicamento inmunosupresor que se emplea en los pacientes sometidos a trasplante hepático es el ácido micofenólico, un inhibidor no nucleosídico del metabolismo de las purinas que se obtiene como producto de fermentación de varias especies de *Penicillium.* El micofenolato se ha mostrado superior a la azatioprina cuando se emplea en asociación con otros medicamentos inmunosupresores de uso habitual en la prevención del rechazo tras un trasplante renal, y se ha aprobado su uso en el trasplante hepático. Los efectos adversos más frecuentes del micofenolato son leucopenia y manifestaciones gastrointestinales. Otro fármaco en fase de evaluación como inmunosupresor es la rapamicina, un inhibidor de fenómenos ulteriores en la activación de linfocitos T.

El principio básico de la inmunodepresión es que el enfoque ideal consiste en un equilibrio entre la inmunodepresión y la inmunocompetencia. Si se administra una inmunodepresión suficiente, el rechazo agudo del injerto hepático siempre es reversible; sin embargo, si la dosis acumulada de tratamiento inmunosupresor es demasiado grande, el paciente sucumbirá por infecciones oportunistas. Por tanto, los medicamentos inmunosupresores deben emplearse con prudencia, prestando atención estricta a las consecuencias infecciosas de este tratamiento. En este sentido se han hecho intentos para llevar al mínimo el uso de glucocorticoides, elemento fundamental de los regímenes inmunosupresores, y en algunos casos se ha logrado inmunodepresión sin ellos.

Complicaciones posoperatorias

Las complicaciones del trasplante hepático pueden dividirse en hepáticas y no hepáticas (cuadros 291-4 y 291-5). Además, pueden aparecer de forma inmediata o tardía. En general, los pacientes que se someten a un trasplante hepático llevan enfermos mucho tiempo, y pueden estar desnutridos y emaciados. La repercusión de estas enfermedades crónicas y el fallo multisistémico que acompaña a la insuficiencia hepática siguen precisando atención en el período posoperatorio. Debido a las pérdidas y a los desplazamientos masivos de líquidos que se producen durante la operación, los pacientes pueden experimentar una sobrecarga de líquido en el posoperatorio inmediato, lo que deteriora la reserva funcional cardiovascular; este efecto puede verse incrementado por una disfunción renal transitoria y por una alteración de la permeabilidad capilar en el lecho vascular pulmonar. Es de extraordinaria importancia mantener una vigilancia continua de las funciones cardiovascular y pulmonar, tomar medidas conducentes a mantener la integridad del compartimiento intravascular y tratar la sobrecarga extravascular de volumen, a la vez que se presta atención rigurosa a fuentes y focos potenciales de infección. La inestabilidad cardiovascular puede deberse también al desequilibrio hidro-electrolítico que a veces sigue a la reperfusión del hígado trasplantado. La función pulmonar puede verse aún más afectada si existe una parálisis del hemidiafragma derecho por lesión del nervio frénico. La situación hiperdinámica con aumento del

gasto cardíaco, característica de los pacientes con insuficiencia hepática, desaparece rápidamente después de realizar con éxito un trasplante hepático.

Cuadro 291-4. Complicaciones no hepáticas del trasplante hepático

Sobrecarga de líquidos	
Inestabilidad cardiovascular	Arritmias
	Insuficiencia cardíaca congestiva
	Miocardiopatía
Afección pulmonar	Neumonía
	Permeabilidad de los capilares vasculares pulmonares
	Sobrecarga de líquidos
Disfunción renal	Hiperazoemia prerrenal
	Lesión por hipoperfusión (necrosis tubular aguda)
	Nefrotoxicosis por medicamentos
	↓ Flujo sanguíneo renal secundario a ↑ presión intraabdominal
Hematológicas	Anemia secundaria a hemorragia gastrointestinal o intraabdominal
	Anemia hemolítica, aplásica
	Trombocitopenia
Infecciones	Bacterianas: infecciones precoces, frecuentes en el posoperatorio
	Fúngicas/parasitarias: infecciones
	Virales: infecciones oportunistas tardías, recidiva de la hepatitis
Neuropsiquiátricas	Convulsiones
	Encefalopatía
	Depresión
	Dificultades del ajuste psicosocial
Trastornos del donante	Infecciones
	Tumores
Tumores malignos	Linfoma de células B (trastornos linfoproliferativos postrasplante)

Cuadro 291-5. Complicaciones hepáticas del trasplante hepático

DISFUNCIONES HEPÁTICAS FRECUENTES DESPUÉS DE CIRUGÍA MAYOR	
Prehepáticas	Depósitos pigmentados
	Hemólisis
	Acumulaciones de sangre (hematomas, derrames abdominales)
Intrahepáticas	
Precoces	Hepatotoxicosis por medicamentos y anestesia
	Hipoperfusión (hipotensión, choque, sepsis)
	Colestasis benigna posoperatoria
Tardías	Hepatitis secundaria a transfusión
	Exacerbación de hepatopatía primaria
Poshepáticas	Obstrucción biliar
	↓Aclaramiento renal de la bilirrubina conjugada (disfunción renal)
DISFUNCIONES HEPÁTICAS EXCLUSIVAS DEL TRASPLANTE HEPÁTICO	
Fracaso primario del injerto	
Afección vascular	Obstrucción de la vena porta
	Trombosis de la arteria hepática
	Goteo de las anastomosis con hemorragia intraabdominal
Trastornos de los conductos biliares	Estenosis, obstrucción, goteo
Rechazo	
Recidiva de la hepatopatía primaria	

Otras situaciones que requieren control inmediato son las que originan disfunción renal. La hiperazoemia prerrenal, la lesión aguda del riñón secundaria a la hipoperfusión (necrosis tubular aguda) y la toxicosis renal por antibióticos, tacrolimo o ciclosporina, son frecuentes en el período posoperatorio y a veces exigen diálisis. En ocasiones, la hemorragia intraperitoneal posoperatoria es suficiente para incrementar la presión intraabdominal, lo que a su vez reduce el flujo sanguíneo renal. Este efecto se corrige con rapidez cuando se reduce la distensión abdominal realizando una laparotomía exploratoria con el fin de identificar y ligar el punto sangrante y eliminar la sangre acumulada en el peritoneo. Es posible también que ocurra anemia como consecuencia de hemorragia del tubo digestivo superior o por hemólisis transitoria, que puede ser autoinmunitaria, sobre todo si se trasplanta un hígado del grupo sanguíneo O a un receptor de los grupos A o B. Esta anemia hemolítica autoinmunitaria es mediada por linfocitos intrahepáticos del donante que reconocen los antígenos A o B en los hematíes del receptor. Este proceso es transitorio y se resuelve una vez que el hígado injertado se repuebla de linfocitos procedentes de la médula ósea del receptor; la hemólisis puede tratarse transfundiendo hematíes del grupo sanguíneo O administrando dosis elevadas de glucocorticoides. También es frecuente detectar una trombocitopenia transitoria. La anemia aplásica es un acontecimiento tardío e infrecuente, pero se

ha registrado casi en 30% de los pacientes que reciben un trasplante hepático por hepatitis aguda grave de causa desconocida.

Las infecciones bacterianas, fúngicas o víricas son frecuentes en el posoperatorio y pueden poner en peligro la vida. Al poco tiempo de realizado el trasplante predominan las infecciones posoperatorias habituales (neumonía, infecciones de la herida, derrames intraabdominales, infecciones urinarias e infecciones de catéteres intravenosos) sobre las infecciones oportunistas; pueden afectar las vías biliares y el propio hígado. Una vez transcurrido el primer mes de posoperatorio, se pone de relieve el precio que hay que pagar por la inmunodepresión y predominan las infecciones oportunistas: por citomegalovirus y virus del herpes, fúngicas (*Aspergillus, Candida*, enfermedad por criptococos), por micobacterias, parasitarias (*Pneumocystis, Toxoplasma*) y bacterianas (*Nocardia, Legionella* y *Listeria*). En raras ocasiones las infecciones de aparición precoz se transmiten a través del hígado del donante, ya fueran padecidas por el propio donante o adquiridas durante la extracción y manipulación del órgano. Las hepatitis víricas *de novo* adquiridas a través del hígado del donante o, de manera excepcional en la actualidad, por los hemoderivados transfundidos, aparecen al cabo de los períodos de incubación típicos para los agentes responsables (que superan ampliamente el mes). Es claro que las infecciones que ocurren en un receptor inmunodeprimido han de ser identificadas y tratadas con prontitud; se administra tratamiento antibiótico profiláctico de manera sistemática en el posoperatorio inmediato. El empleo de trimetoprim-sulfametoxazol reduce la incidencia de neumonía posoperatoria por *Pneumocystis carinii.*

Como complicaciones neuropsiquiátricas pueden presentarse convulsiones (generalmente en relación con toxicidad por ciclosporina o tacrolimo), encefalopatía, depresión y dificultades del ajuste psicosocial. En raras ocasiones se transmiten enfermedades del donante al receptor a través del injerto. Además de las infecciones víricas y bacterianas, se han registrado casos de tumores malignos procedentes del donante. Las enfermedades linfoproliferativas postrasplante, en especial los linfomas de células B, son una complicación bien conocida del uso de medicamentos inmunosupresores, como azatioprina, tacrolimo y ciclosporina (véase antes). Se ha comprobado que el virus de Epstein-Barr contribuye a la génesis de algunos de estos tumores, que pueden reducirse al disminuir el tratamiento inmunosupresor.

Entre las complicaciones a largo plazo después de trasplante de hígado, atribuibles más bien a fármacos inmunosupresores, están diabetes mellitus (por glucocorticoides) así como hipertensión, hiperlipidemia e insuficiencia renal crónica por el uso de ciclosporina y tacrolimo. Un componente común de la atención después del trasplante es la vigilancia seriada y el tratamiento de tales trastornos; en algunos casos mejoran con modificaciones del régimen inmunosupresor, en tanto que en otros habrá que emprender el tratamiento específico del trastorno.

Complicaciones hepáticas

La disfunción hepática que puede ocurrir después de un trasplante del hígado se parece a las complicaciones hepáticas que se presentan luego de intervenciones de cirugía mayor abdominal o

cardiotorácica. Sin embargo, pueden producirse además complicaciones como fracaso primario del injerto, afección vascular, defecto u obstrucción de la anastomosis biliar y rechazo. Lo mismo que en otros tipos de cirugía, puede aparecer ictericia posoperatoria por causas prehepáticas, hepáticas y poshepáticas. Las causas *prehepáticas* son las que originan una sobrecarga masiva de pigmento hemoglobínico procedente de transfusiones, hemólisis, hematomas, equimosis y otras acumulaciones de sangre. La afección *intrahepática precoz* se debe a los efectos de los medicamentos hepatotóxicos y de la anestesia, a la lesión por hipoperfusión secundaria a hipotensión, sepsis y choque, y a la colestasis benigna posoperatoria. Las causas *intrahepáticas tardías* de afección hepática son las hepatitis postransfusionales y la recaída de la enfermedad primitiva. Las causas *poshepáticas* de disfunción del hígado son obstrucción biliar y decremento de la eliminación renal de la bilirrubina conjugada. Las complicaciones hepáticas exclusivas del trasplante hepático son fracaso primario del injerto debido a lesión isquémica del órgano durante su extracción; afección vascular secundaria a trombosis o a estenosis en las anastomosis de la vena porta o de la arteria hepática; goteo de las anastomosis vasculares; estenosis, obstrucción o goteo de la anastomosis del conducto biliar común; recidiva del trastorno hepático primitivo (véase más adelante); y rechazo.

Rechazo del injerto

A pesar del empleo de medicamentos inmunosupresores, el rechazo del hígado trasplantado sigue ocurriendo en la mayoría de los enfermos y comienza al cabo de una a dos semanas después de la intervención. Los signos clínicos que sugieren el rechazo son fiebre, dolor en hipocondrio derecho y decremento del volumen y de la concentración de pigmentos de la bilis. Puede aparecer leucocitosis, pero los indicadores más fiables son los aumentos en las concentraciones séricas de bilirrubina y de aminotransferasas. Dada la falta de sensibilidad de estos análisis, puede resultar difícil diferenciar entre el rechazo y la obstrucción biliar, el fracaso primario del injerto, la afección vascular, la hepatitis vírica, la infección por citomegalovirus, la hepatotoxicosis por medicamentos y la recidiva de la enfermedad primitiva. La visualización radiográfica de las vías biliares o la biopsia hepática percutánea pueden ayudar a establecer el diagnóstico correcto. Los rasgos morfológicos de rechazo agudo son infiltración portal, lesión de los conductos biliares e inflamación endotelial ("endotelialitis"). Algunos de estos datos recuerdan a los de la enfermedad de injerto contra hospedador, así como a la cirrosis biliar primaria. Tan pronto como se sospeche rechazo del trasplante, el tratamiento debe consistir en dosis masivas repetidas de metilprednisolona por vía intravenosa; si este tratamiento no consigue eliminar el rechazo, muchos centros utilizan anticuerpos antilinfocíticos, como los OKT3, o globulina policlonal antilinfocítica.

El rechazo crónico es una posibilidad evolutiva relativamente rara que puede seguir a brotes repetidos de rechazo agudo u ocurrir sin que haya habido episodios previos de rechazo. Desde el punto de vista morfológico, el rechazo crónico se caracteriza por colestasis progresiva, necrosis parenquimatosa focal, infiltración por mononucleares, lesiones vasculares (fibrosis de íntima, células espumosas bajo la íntima, necrosis fibrinoide) y fibrosis. Este proceso puede manifestarse

como ductopenia (síndrome de los conductos biliares evanescentes). Algunos de los rasgos histológicos característicos del rechazo crónico pueden ser tan parecidos a los de la hepatitis vírica crónica que resulta difícil diferenciar ambos procesos. La reversibilidad del rechazo crónico es limitada; en los pacientes con rechazo crónico resistente al tratamiento, el nuevo trasplante ha ofrecido resultados esperanzadores.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Evolución

Supervivencia

Las tasas de supervivencia de los pacientes sometidos a trasplante hepático han mejorado gradualmente desde 1983. La tasa de supervivencia al año ha pasado de ~70% a comienzos del decenio de 1980, a entre 85 y 90% a mediados del de 1990. En la actualidad, la supervivencia a los cinco años se aproxima al 60%. Un punto importante es la relación entre el estado clínico previo al trasplante y la evolución. En los pacientes sometidos a trasplante cuando su nivel de compensación es alto (p. ej., aún estaban trabajando o sólo estaban parcialmente incapacitados), lo habitual es que la tasa de supervivencia al año sea de 85%. En aquéllos cuyo nivel de descompensación obligaba a un tratamiento hospitalario continuo antes del trasplante, la tasa de supervivencia al año es de ~70%, mientras que en aquellos pacientes tan descompensados que precisaban soporte vital en una unidad de cuidados intensivos, la tasa de supervivencia al año es de ~50%. Esto explica que la tendencia a trasplantar antes en las enfermedades hepáticas en estadio terminal sea un factor de primer orden en el incremento del éxito del trasplante hepático en los últimos 20 años. Otro aspecto importante al analizar la supervivencia es la distinción entre pacientes de alto y de bajo riesgos. En los pacientes no encuadrables en ninguna de las categorías de "alto riesgo" se han registrado tasas de supervivencia de 85 y 80% al cabo de uno y cinco años, respectivamente. Por el contrario, en los pacientes considerados de alto riesgo (cáncer, hepatitis fulminante, hepatitis B, edad >65 años, insuficiencia renal asociada, necesidad de asistencia respiratoria, trombosis de la vena porta o antecedentes de cortocircuito porto-cava o de múltiples intervenciones en el hipocondrio derecho) las estadísticas de supervivencia descienden a 60% al año y a 35% a los cinco años. La supervivencia del nuevo trasplante efectuado por fracaso primario del injerto es de ~50%. Las causas de fracaso del trasplante hepático cambian a lo largo del tiempo. Durante los tres primeros meses se debe sobre todo a complicaciones de tipo técnico, infecciones posoperatorias y hemorragias. Transcurrido este plazo, lo más probable es que se deba a infección, rechazo o recidiva de la enfermedad primaria (como tumor o hepatitis vírica).

Recidiva de la enfermedad primaria

Las manifestaciones de hepatitis autoinmunitaria, colangitis esclerosante primaria y cirrosis biliar primaria suelen superponerse a las del rechazo o la lesión de conductos biliares después del trasplante. No se ha dilucidado si la hepatitis autoinmunitaria y la colangitis esclerosante

reaparecen después del trasplante de hígado; los datos en pro de la hepatitis autoinmunitaria recurrente (incluso en 33% de enfermos en algunas series) son más convincentes que los que se han aducido en pro de la colangitis esclerosante recurrente. De modo similar, existen informes de cirrosis biliar primaria recurrente después de trasplante de hígado; sin embargo, los signos histológicos de la cirrosis mencionada y el rechazo agudo son prácticamente idénticos y aparecen con la misma frecuencia en individuos con la cirrosis en cuestión (biliar primaria) que en sujetos a quienes se practica trasplante por otras causas. Trastornos hereditarios como enfermedad de Wilson y deficiencia de antitripsina α_1 no han reaparecido después del trasplante; sin embargo, se ha observado en algunas personas con hemocromatosis reaparición de las alteraciones del metabolismo del hierro. Puede reaparecer la trombosis de la vena hepática (síndrome de Budd-Chiari); el problema se puede llevar al mínimo si se tratan los trastornos linfoproliferativos primarios y también con el uso de anticoagulantes. El colangiocarcinoma reaparece casi invariablemente; en consecuencia, pocos centros plantean la posibilidad de trasplante a dichos enfermos. En individuos con carcinoma hepatocelular la reaparición de la neoplasia en el hígado es frecuente después de ~1 año, y se han notificado mejores resultados (supervivencias anual y quinquenal semejantes a las obtenidas en personas en quienes se trasplanta el hígado por enfermedades no cancerosas) en individuos con una lesión aislada no extirpable menor de 5 cm o con tres lesiones (o menos) todas menores de 3 cm. Están en marcha investigaciones para evaluar el beneficio de la quimioterapia complementaria.

La hepatitis A reaparece después del trasplante en casos de hepatitis A fulminante, pero la reinfección aguda no impone secuelas clínicas graves. En la hepatitis B fulminante no es la norma la reaparición; sin embargo, en ausencia de medidas profilácticas la hepatitis B suele reaparecer después del trasplante por hepatitis B crónica terminal. Antes de que se contara con antivíricos profilácticos, la terapia inmunosupresora que bastaba para evitar el rechazo de aloinjerto de manera inevitable originaba incrementos extraordinarios en el número de partículas víricas de hepatitis B, independientemente de las cifras previas al trasplante. La supervivencia global del injerto y del paciente eran muy insatisfactorias, y algunos enfermos presentaban recapitulación rápida de lesiones graves (hepatitis crónica grave o incluso fulminante) después del trasplante. Antes de que se dispusiese de regímenes antivíricos un problema identificado era la *hepatitis colestásica fibrótica*, que era una lesión rápidamente evolutiva acompañada de intensa hiperbilirrubinemia, prolongación sustancial del tiempo de protrombina (sin proporción con los incrementos relativamente pequeños de la actividad de aminotransferasa) e insuficiencia hepática de evolución rápida. Se sugirió que dicha lesión representaba un "ahogamiento" del hepatocito por la densidad abrumadora de proteínas del virus de hepatitis B (*hepatitis B virus*, HBV). También se observaban con mayor frecuencia complicaciones como sepsis y pancreatitis en individuos que recibieron hígado en trasplante a causa de hepatitis B antes de que se introdujeran los antivíricos. La introducción de la profilaxis a largo plazo con HBIg revolucionó el trasplante que se hacía en la hepatitis B crónica. No se ha demostrado la eficacia de la vacuna contra hepatitis B en el preoperatorio, de la administración de interferón antes o después de la operación y de la profilaxis a

corto plazo (dos meses o menos) a base de HBIg, pero el análisis retrospectivo de datos de cientos de pacientes europeos vigilados tres años después del trasplante ha demostrado que la profilaxis a largo plazo (seis meses o más) con HBIg se acompañó de decremento del riesgo de reinfección por HBV (de alrededor de 75 a 35%) y reducción de la mortalidad (de alrededor de 50 a 20 por ciento).

Gracias al empleo a largo plazo de la HBIg después del trasplante hepático por hepatitis crónica B, en Estados Unidos también se han observado mejorías similares en la evolución de estos pacientes, con una tasa de supervivencia al año entre 75 y 90%. Actualmente, con la profilaxis con HBIg, la evolución del trasplante hepático por hepatitis crónica B es indistinguible de la evolución del trasplante por otras hepatopatías no asociadas con esa infección vírica; esencialmente, esta estrategia ha conseguido eliminar todos los problemas médicos específicos del trasplante por hepatitis B crónica. La inmunoprofilaxis pasiva con HBIg se inicia durante la fase anhepática de la intervención y se repite diariamente durante los seis primeros días del posoperatorio, para seguir después con infusiones a intervalos regulares de cuatro a seis semanas o, alternativamente, cuando la concentración de anti-HBs desciende por debajo de 100 mUI/ml. La estrategia actual que se sigue en muchos centros es continuar la administración de HBIg indefinidamente, lo que incrementa unos 20 000 dólares al año el coste de la atención; algunos centros han valorado regímenes que permiten la administración menos frecuente o la aplicación intramuscular en el período ulterior al trasplante. Aun así, a veces ocurren infecciones por HBV a manera de recaídas.

La disponibilidad de antivíricos como la lamivudina y el dipivoxilo de adefovir (cap. 287) ha mejorado todavía más el pronóstico del trasplante de hígado por hepatitis B crónica. Cuando se administró lamivudina a sujetos con hepatopatía descompensada, una fracción de ellos mejoró en grado suficiente para diferir el inminente trasplante de la glándula. Además, cabe utilizar dicho fármaco para evitar la recidiva de la infección por HBV cuando se administra *antes del trasplante*, para tratar la hepatitis B que reaparece *después del injerto*, que incluye a individuos que recaen a pesar de la profilaxis con HBIg, y para revertir la evolución de la hepatitis colestática fibrótica por lo demás fatal. Investigaciones en seres humanos han demostrado que la lamivudina sola disminuye sustancialmente el grado de réplica de HBV, que a veces culmina en la desaparición del antígeno de superficie de hepatitis B (*hepatitis B surface antigen*, HBsAg); aminora los niveles de aminotransferasa de alanina (*alanine aminotransferase,* ALT) y mejora las manifestaciones histológicas de necrosis e inflamación. El uso a largo plazo de lamivudina es seguro y eficaz, pero después de algunos meses una fracción de enfermos muestran resistencia al medicamento a consecuencia de mutaciones en el motivo de polimerasa de HBV YMDD (tirosina-metionina-aspartato-aspartato) (cap. 287). En alrededor de la mitad de esos pacientes resistentes puede haber deterioro del hígado. Por fortuna se cuenta con el dipivoxilo de adefovir, que se utiliza para tratar variantes YMDD propias de la lamivudina. De este modo se "rescata" eficazmente a enfermos que han presentado descompensación hepática después de la recaída a pesar del uso de lamivudina. En la actualidad, muchos de los centros en que se trasplanta hígado combinan HBIg con lamivudina o adefovir, y también se han introducido más antivíricos nuevos. Están en marcha

estudios en seres humanos para definir la aplicación óptima de dichos agentes en el tratamiento de pacientes a quienes se practicará trasplante de hígado por hepatitis B crónica; es concebible que en el futuro la HBIg sea reemplazada por combinaciones de antivíricos ingeridos.

Las estrategias profilácticas aplicadas a pacientes a los que se trasplantará el hígado por hepatitis B crónica también se aplican en sujetos sin hepatitis B que reciben ese órgano de donantes con anticuerpos contra HBc. Aquéllos que recibirán el hígado por la combinación de hepatitis crónica B y D tienen mayor posibilidad de presentar lesión recurrente de la glándula que los enfermos a quienes se hace el trasplante por la sola hepatitis B; aun así, hay que plantear la terapia profiláctica ordinaria después del trasplante contra hepatitis B a los individuos con los dos tipos de virosis.

La indicación más frecuente para el trasplante de hígado es la hepatopatía terminal por hepatitis C crónica, que comprende hasta 40% de todos los procedimientos de injerto de hígado. Se puede corroborar en casi todos los enfermos la reaparición del virus de hepatitis C (*hepatitis C virus*, HCV) después del trasplante, si se utilizan marcadores víricos suficientemente sensibles. Después del injerto en individuos con hepatitis C crónica ocurre lesión aguda y crónica del hígado, pero las consecuencias clínicas de la hepatitis C recurrente son limitadas en los primeros cinco años después del trasplante. A pesar de ello y de la benignidad clínica relativa de la hepatitis C recurrente en los primeros años después del trasplante, y a pesar de la trascendencia ínfima en la supervivencia del paciente en estos años incipientes, estudios histológicos han corroborado la presencia de hepatitis crónica moderada o intensa en más de la mitad de los individuos, y fibrosis en puentes o cirrosis en alrededor de 10%. Aún más, la evolución hasta cirrosis en un lapso quinquenal es todavía más frecuente y se observa incluso en 66% de los pacientes después de detectar hepatitis moderada en la biopsia practicada al año. Al final, se expresarán clínicamente las manifestaciones histológicas de la hepatitis crónica y la cirrosis, y se ha planteado la predicción de que los resultados después de 10 años no serán tan favorables como lo sugieren las estadísticas quinquenales. En una proporción de enfermos incluso durante el período temprano después del trasplante, la hepatitis C recurrente puede ser lo suficientemente intensa en su cuadro bioquímico e histológico para justificar la terapia con antivíricos. La administración de interferón solo puede *suprimir* la lesión hepática por HCV en ~50% de los pacientes, pero rara vez produce beneficio *sostenido*. La adición de la ribavirina (un análogo de nucleósido) al interferón y la sustitución de los interferones ordinarios por los pegilados de acción larga y más eficaces (cap. 287) han mejorado las respuestas a los antivíricos, y muchos centros han adoptado algunas formas de combinaciones en sus pacientes de hepatitis C recurrente después del trasplante de hígado. Sin embargo, en general han sido desalentadores los resultados con los antivíricos contra la hepatitis C después de trasplante del hígado; la excepción serían las respuestas virológicas sostenidas, y la menor tolerabilidad suele limitar las dosis. Están en marcha investigaciones para dilucidar si el tratamiento "anticipatorio" o profiláctico inmediatamente después del trasplante brinda algún beneficio en comparación con las medidas que se emprenden después de que ha surgido la hepatitis clínica. De modo similar, aunque no se recomienda administrar antivíricos del tipo del interferón a individuos con hepatopatía descompensada, algunos

centros han experimentado con dichos fármacos antes del trasplante, en un intento por erradicar la réplica de HCV antes del injerto; los resultados preliminares son promisorios. No se han obtenido buenos resultados en las investigaciones iniciales con preparados inmunoglobulínicos de hepatitis C para evitar la reaparición de dicha forma de hepatitis después del trasplante de hígado.

Un pequeño número de pacientes sucumbe a la lesión hepática precoz inducida por el HCV, y en raras ocasiones se ha observado un síndrome reminiscente de hepatitis fibrosante colestásica (véase antes). Dado que los pacientes con más episodios de rechazo reciben más tratamiento inmunosupresor, y dado que éste favorece la replicación del HCV, los pacientes con episodios graves o múltiples de rechazo son los que tienen un mayor riesgo de sufrir una recaída precoz de la hepatitis C después del trasplante. Tanto el genotipo 1b del HCV como la elevada viremia se han asociado a la hepatopatía inducida por la recaída de la infección por el HCV, y a la recurrencia más precoz después del trasplante; sin embargo, las publicaciones más recientes no apoyan esta asociación entre el genotipo y la lesión hepática asociada a la recaída de la infección por el virus de hepatitis C.

Los pacientes que reciben un trasplante hepático por cirrosis alcohólica avanzada corren el peligro de reanudar su consumo de alcohol tras el trasplante, lo cual supone un riesgo potencial de recurrencia de la lesión hepática alcohólica. En la actualidad, la hepatopatía alcohólica es una de las indicaciones más frecuentes de trasplante hepático (20 a 25% de todos los trasplantes), y la mayoría de los centros de trasplante investigan de manera meticulosa a los candidatos para predecir quiénes van a mantenerse abstemios. La recidiva es más frecuente en aquellos pacientes cuya abstinencia previa al trasplante duró menos de seis meses. En los pacientes con cirrosis alcohólica que mantienen la abstinencia el trasplante hepático puede llevarse a cabo con éxito, y los resultados son comparables a los que se obtienen en los demás grupos de pacientes con hepatopatía crónica; para ello es necesario abordar el tratamiento con un equipo interdisciplinario, en el que estén integrados expertos en el consejo sobre adicciones.

Calidad de vida después del trasplante

La mayoría de los pacientes que sobreviven al cabo de los primeros meses después del trasplante y que escapan del rechazo crónico o de las infecciones incontrolables obtienen una rehabilitación completa. El desajuste psicosocial interfiere en el cumplimiento del tratamiento en un pequeño número de pacientes, pero la mayoría se adaptan y siguen los regímenes terapéuticos inmunosupresores, que deben mantenerse por tiempo indefinido. En un estudio, 85% de los pacientes que sobrevivieron al trasplante reanudaron actividades remuneradas. De hecho, algunas mujeres se han embarazado y han tenido gestaciones a término después del trasplante, sin que se detecten alteraciones en sus hijos.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.



McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Batts KP: Acute and chronic hepatic allograft rejection: Pathology and classification. Liver Transpl Surg 5(Suppl 1):S21, 1999

Bizollon T et al: Pilot study of the combination of interferon alfa and ribavirin as therapy of recurrent hepatitis C after liver transplantation. Hepatology 26:500, 1997 [PMID: 9252166]

Brown RS Jr et al: A survey of liver transplantation from living adult donors in the United States. N Engl J Med 348:818, 2003 [PMID: 12606737]

Carithers RL Jr: Liver transplantation. Liver Transpl 6:122, 2000 [PMID: 10648593]

Dickson RC et al: Transmission of hepatitis B by transplantation of livers from donors positive for antibody to hepatitis B core antigen. Gastroenterology 113:1668, 1997 [PMID: 9352871]

European FK506 Multicentre Liver Study Group: Randomised trial comparing tacrolimus (FK506) and cyclosporin in prevention of liver allograft rejection. Lancet 344:423, 1994

Féray C et al: European collaborative study on factors influencing outcome after liver transplantation for hepatitis C. Gastroenterology 117:619, 1999 [PMID: 10464137]

Fishman JA, Rubin RH: Infection in organ-transplant recipients. N Engl J Med 338:1741, 1998 [PMID: 9624195]

Forman LM et al: The association between hepatitis C infection and survival after orthotopic liver transplantation. Gastroenterology 122:889, 2002 [PMID: 11910340]

Gane EJ et al: Long-term outcome of hepatitis C infection after liver transplantation. N Engl J Med 334:815, 1996 [PMID: 8596547]

Hoofnagle JH et al: Liver transplantation for alcoholic liver disease: Executive statement and recommendations. Liver Transpl Surg 3:347, 1997 [PMID: 9346762]

Kamath PS et al: A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. Hepatology 33:464, 2001 [PMID: 11172350]

Keeffe EB et al: Liver transplantation: Current status and novel approaches to liver replacement. Gastroenterology 120:749, 2001 [PMID: 11179248]

Lok ASF et al (guest eds): Liver transplantation for viral hepatitis. Liver Transpl 8(Suppl 1):S1, 2002

Mazzaferro V et al: Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. N Engl J Med 334:693, 1996 [PMID: 8594428]

Perrillo R et al: A multicenter United States—Canadian trial to assess lamivudine monotherapy before and after liver transplantation for chronic hepatitis B. Hepatology 33:424, 2001 [PMID: 11172345]

Samuel D et al: Liver transplantation in European patients with the hepatitis B surface antigen. N Engl J Med 329:1842, 1993 [PMID: 8247035]

Sorrell MF (Guest ed): Together we stand: liver units in the new millennium. Semin Liver Dis 20:409, 2000 [PMID: 11200411]

Starzl TE et al: Liver transplantation. N Engl J Med 321:1014, 1989 [PMID: 2674716]

Steinmüller T et al: Increasing applicability of liver transplantation for patients with hepatitis B–related liver disease. Hepatology 35:1528, 2002

Trotter JF et al: Adult-to-adult transplantation of the right hepatic lobe from a living donor. N Engl J Med 346:1074, 2002 [PMID: 11932476]

U.S. Multicenter FK506 Liver Study Group: A comparison of tacrolimus (FK506) and cyclosporine for immunosuppression in liver transplantation. N Engl J Med 331:1110, 1994

Vargas HE et al: A concise update on the status of liver transplantation for hepatitis B virus: The challenges in 2002. Liver Transpl 8:2, 2002 [PMID: 11799479]

Vierling JM, Teperman LW (Guest eds): Hepatitis B and liver transplantation. Semin Liver Dis 20 (Suppl 1):1, 2000

Wiesner R et al: Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. Gastroenterology 124:91, 2003 [PMID: 12512033]

Yao FY: Lamivudine treatment is beneficial in patients with severely decompensated cirrhosis and actively replicating hepatitis B infection awaiting liver transplantation: A comparative study using a matched, untreated cohort. Hepatology 34:411, 2001 [PMID: 11481627]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Enfermedades de la vesícula biliar y las vías biliares: introducción

Fisiología de la producción y el flujo de bilis

Secreción y composición de la bilis

La bilis formada en los lobulillos hepáticos es segregada en una compleja red de canalículos, conductillos y conductos biliares que discurren al lado de los linfáticos y de las ramas de la vena porta y de la arteria hepática en los espacios portales situados entre los lobulillos hepáticos. Estos conductos biliares interlobulillares confluyen en conductos biliares del tabique de mayor calibre, que a su vez se reúnen para formar los conductos hepáticos izquierdo y derecho; finalmente, éstos se unen en el conducto hepático común. Cuando se unen el conducto cístico y el hepático común dan lugar al conducto colédoco (*common bile duct*, CBD), que desemboca en el duodeno (a menudo tras haberse unido con el conducto pancreático principal) a través de la ampolla de Vater.

La bilis hepática es un líquido isotónico cuya composición electrolítica es similar a la del plasma. La composición electrolítica de la bilis vesicular difiere de la de la bilis hepática porque gran parte de los aniones inorgánicos, cloruro y bicarbonato, han sido eliminados por reabsorción a través del epitelio de la vesícula biliar. Como resultado de la reabsorción de agua la concentración de solutos totales en la bilis aumenta de 3 a 4 g/100 ml en la bilis hepática y 10 a 15 g/100 ml en la vesicular.

Los principales solutos que componen la bilis, según su porcentaje molar, incluyen ácidos biliares (80%), lecitina y cantidades menores de otros fosfolípidos (16%) y colesterol no esterificado (4.0%). En el estado litógeno la cifra de colesterol puede llegar a 8 o 10%. Otros constituyentes comprenden bilirrubina conjugada, proteínas (IgA, metabolitos de hormonas y otras proteínas metabolizadas en el hígado), electrólitos, moco y a menudo fármacos y sus metabolitos.

La secreción total diaria de bilis hepática es de 500 a 600 ml. Muchas sustancias captadas o sintetizadas por los hepatocitos se secretan en los canalículos biliares. La membrana canalicular forma microvellosidades y se asocia con microfilamentos de actina, microtúbulos y otros elementos contráctiles. Previamente a su secreción en la bilis, muchas sustancias captadas por los hepatocitos se conjugan, en tanto que otras, como los fosfolípidos, una parte de los ácidos biliares primarios y parte del colesterol, son sintetizados *de novo.* Hay tres mecanismos importantes para la regulación del flujo biliar: 1) transporte activo de los ácidos biliares desde los hepatocitos a los canalículos; 2) transporte activo de otros aniones orgánicos, y 3) secreción colangiocelular. Este último fenómeno es mediado por secretina y depende del monofosfato de adenosina (*adenosine monophosphate*,

AMP) cíclico, y en última instancia induce la secreción de sodio y bicarbonato al interior del conductillo.

La secreción vectorial activa de los constituyentes biliares desde la sangre porta al interior de los conductillos biliares es impulsada por un conjunto preciso de sistemas de transporte polarizados en los dominios basolateral (sinusoidal) y canalicular de la membrana plasmática del hepatocito. En el ser humano se han clonado dos sistemas de captación de sales biliares por sinusoides, el cotransportador de sodio/taurocolato (*Na^+/taurocholate cotransporter*, NTCP) y las proteínas que transportan aniones orgánicos (*organic anion transporting proteins*, OATP) que también portan muy diversos aniones orgánicos que no corresponden a sales biliares. Se han identificado varios sistemas de transporte que dependen de trifosfato de adenosina (ATP) en conductillos ("bombas de exportación"), y de ellos los más importantes son: la bomba de "exportación" de sales biliares (*bile salt export pump*, BSEP); la bomba de exportación de conjugados (MRP2), que media la excreción canalicular de diversos conjugados anfífilos formados por la conjugación de fase II (monoglucurónidos y diglucurónidos de bilirrubina); la bomba de exportación de múltiples fármacos (MDR1), que actúa en compuestos catiónicos hidrófobos, y la bomba de exportación de fosfolípidos (MDR3). Pruebas indirectas sugieren que los dos hemitransportadores ABCG5/G8, que actúan "en pareja", constituyen el principal transportador de colesterol canalicular. La membrana de los conductillos también contiene sistemas de transporte independientes de ATP, como la isoforma 2 del intercambiador de aniones Cl^-/HCO_3^- para la secreción de bicarbonato por los conductillos. En el caso de algunos de los transportadores se han identificado defectos genéticos que se manifiestan por diversas formas de colestasis o defectos de la excreción de bilis. La BSEP es deficiente en la colestasis intrahepática familiar progresiva de tipo 2 (*progressive familial intrahepatic cholestasis*, PFIC). Las mutaciones de MRP2 originan el síndrome de Dubin-Johnson, una forma hereditaria de la hiperbilirrubinemia conjugada (cap. 284). La deficiencia de MDR3 origina PFIC-3. En la sitoesterolemia son deficientes los ABCG5/G8, que son semitransportadores canaliculares del colesterol y de los esteroles neutros. El regulador transmembrana de la fibrosis quística que está en las células epiteliales de los conductos biliares es defectuoso en la fibrosis quística, y ello se manifiesta por trastorno de la formación de bilis colangiocelular y hepatopatía colestática crónica.

Ácidos biliares

Los ácidos biliares primarios, cólico y quenodesoxicólico (*chenodeoxycholic acid*, CDCA), se sintetizan en el hígado a partir de colesterol, son conjugados con glicina o taurina y se excretan a la bilis. Los ácidos biliares secundarios, desoxicolato y litocolato, se forman en el colon como metabolitos bacterianos de los ácidos biliares primarios. Sin embargo, el ácido litocólico se absorbe mucho menos en el colon que el ácido desoxicólico. Otro ácido biliar secundario, que normalmente se detecta en muy pequeñas cantidades, es el ácido ursodesoxicólico (*ursodeoxycholic acid*, UDCA), un estereoisómero del quenodesoxicolato. En la bilis normal, la proporción entre conjugados de glicina y taurina es de alrededor de 3:1.

Los ácidos biliares son moléculas parecidas a detergentes que en solución acuosa y por encima de una concentración crítica de alrededor de 2 m*M* forman agregados moleculares denominados *micelas.* El colesterol solo es poco soluble en medios acuosos, y su solubilidad en la bilis depende tanto de la concentración de lípidos como de la relación molar porcentual de ácidos biliares y lecitina. La presencia de estos componentes en proporciones normales favorece la formación de *micelas mixtas* que incrementan la solubilidad, mientras que en proporciones anormales favorecen la precipitación de cristales de colesterol en la bilis.

Además de facilitar la excreción biliar de colesterol, los ácidos biliares son necesarios para que se absorban normalmente en el intestino las grasas de la dieta, mediante un mecanismo de transporte micelar (cap. 275). Los ácidos biliares constituyen también un promotor fisiológico del flujo biliar hepático y un estímulo para el transporte de agua y de electrólitos en el intestino delgado y el colon.

Circulación enterohepática

En condiciones normales, el organismo conserva eficazmente los ácidos biliares. Los ácidos biliares no conjugados, y en menor grado también los conjugados, se absorben por *difusión pasiva* a lo largo de todo el intestino; sin embargo, cuantitativamente es mucho más importante para la recirculación de las sales biliares el mecanismo de *transporte activo* de ácidos biliares conjugados en el íleon distal (cap. 275). Los ácidos biliares reabsorbidos penetran en la sangre portal y son captados rápidamente por los hepatocitos, que los vuelven a conjugar y a excretar a la bilis (circulación enterohepática).

La cantidad total de ácidos biliares en el organismo es de 2 a 4 g. Durante la digestión de una comida, esta dotación sufre al menos uno o más ciclos enterohepáticos, dependiendo del volumen y la composición de la comida. Normalmente, la reserva de ácidos biliares circula de cinco a 10 veces al día. En el intestino se absorben aproximadamente 95% de los ácidos biliares, de modo que la pérdida fecal de éstos oscila entre 0.3 y 0.6 g/día. Esta pérdida fecal se compensa con una síntesis equivalente de ácidos biliares en el hígado, por lo que el contenido corporal total de ácidos biliares permanece estable. Los ácidos biliares que vuelven al hígado frenan la síntesis hepática de ácidos biliares primarios a partir del colesterol, al inhibir la enzima limitante de la velocidad 7□-hidroxilasa de colesterol. Aunque la pérdida de sales biliares por las heces suele ser compensada por un aumento de la síntesis hepática, la capacidad máxima de síntesis es de alrededor de 5 g/día, y puede resultar insuficiente para reponer las reservas de ácidos biliares si existe un trastorno pronunciado de la reabsorción intestinal de sales biliares.

Funciones de la vesícula biliar y de los esfínteres

Durante el ayuno, el esfínter de Oddi constituye una zona de resistencia de alta presión al paso de la bilis desde el conducto colédoco al duodeno. Esta contracción tónica sirve para: 1) impedir el reflujo del contenido duodenal a los conductos biliar y pancreático y 2) permitir que la vesícula se llene de bilis. El principal factor que controla el vaciamiento de la vesícula es la hormona peptídica colecistocinina (*cholecystokinin*, CCK), que es liberada por la mucosa duodenal en respuesta a la

ingestión de grasas y amino-ácidos. Los efectos de la CCK son: 1) contracción potente de la vesícula; 2) disminución de la resistencia del esfínter de Oddi, y 3) estímulo del flujo de bilis al duodeno.

La bilis hepática es "concentrada" en la vesícula por un proceso de absorción de agua y electrólitos a través de la mucosa, que consume energía. Casi toda la reserva de ácidos biliares puede estar acumulada en la vesícula tras una noche de ayuno, para ser liberada al duodeno con la primera comida del día. La capacidad normal de la vesícula es de 30 ml de bilis.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Enfermedades de la vesícula biliar

Anomalías congénitas

Las anomalías de las vías biliares se observan con alguna frecuencia e incluyen las que afectan el número, el tamaño y la forma de la vesícula (agenesia vesicular, duplicaciones, vesícula rudimentaria o "gigante" y divertículos). La vesícula en *gorro frigio* es una entidad clínicamente innocua consistente en un tabique (o un pliegue) parcial o completo que separa el fondo y el cuerpo de la vesícula. No son raras las anomalías de la posición o de la suspensión de la vesícula, como su situación a la izquierda o intrahepática, su emplazamiento posterior o la "vesícula flotante". Este último trastorno predispone a la torsión aguda, el vólvulo o la herniación de la vesícula.

Litiasis biliar

Patogenia

La litiasis biliar tiene una notable prevalencia en la mayor parte de los países occidentales. En Estados Unidos, los estudios necroscópicos han demostrado litiasis biliar al menos en 20% de las mujeres y 8% de los varones de más de 40 años. Se calcula que hay 20 millones de personas con litiasis biliar en Estados Unidos y alrededor de un millón de casos nuevos al año.

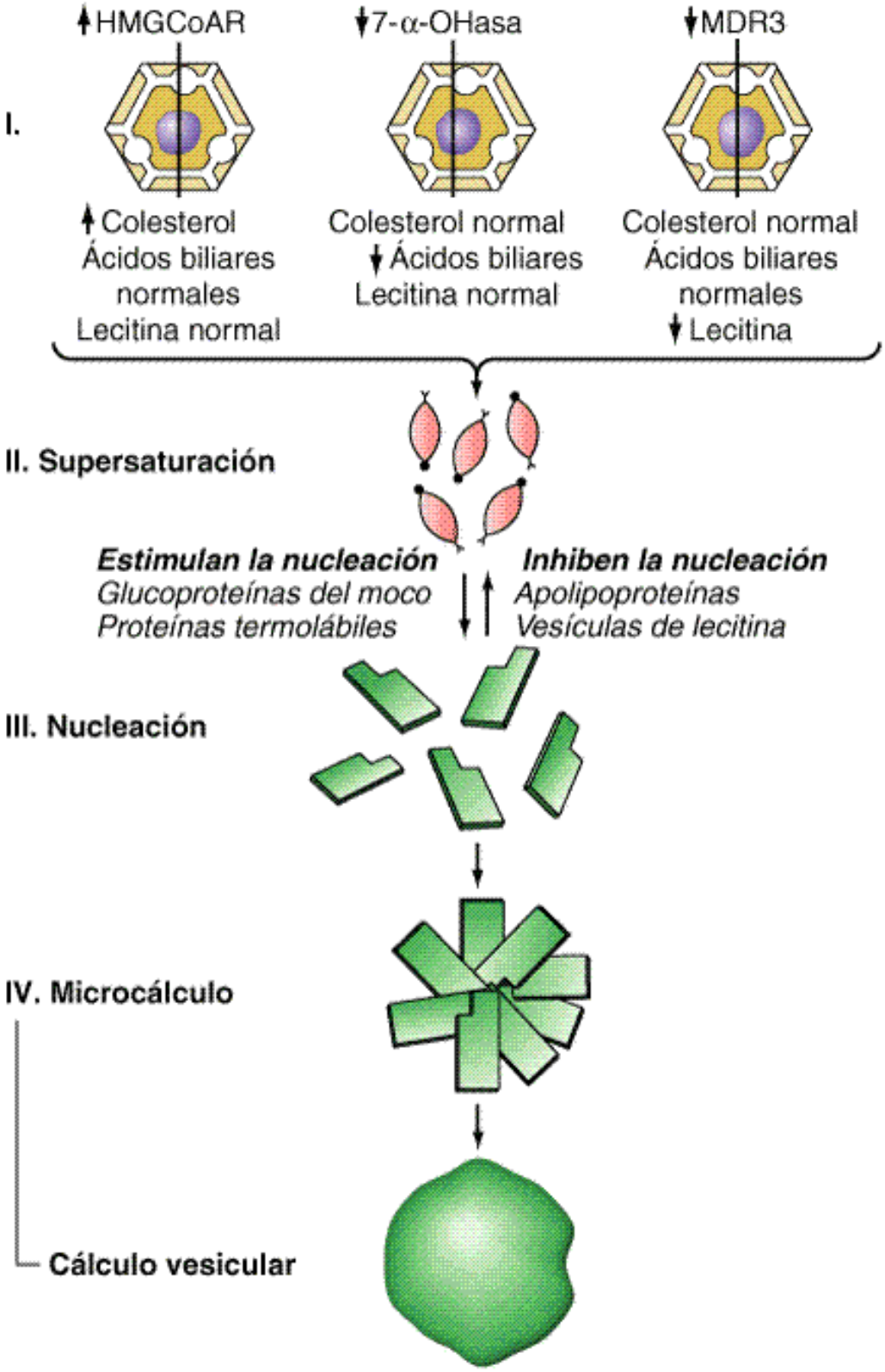
Los cálculos biliares se forman por la concreción o la acreción de componentes normales o anormales de la bilis. Se dividen en tres tipos principales; los cálculos mixtos y de colesterol representan 80% del total, mientras que los cálculos pigmentarios suponen el 20% restante. Los cálculos de colesterol suelen contener más de 50% de colesterol monohidratado, junto con una mezcla de sales cálcicas, pigmentos biliares, proteínas y ácidos grasos. Los cálculos pigmentarios están compuestos sobre todo por bilirrubinato cálcico y contienen menos de 20% de colesterol.

Cálculos de colesterol y barro biliar

El colesterol es relativamente insoluble en agua y debe experimentar una dispersión acuosa en el seno de las micelas o de las vesículas, para lo cual necesita del concurso de un segundo lípido que lo solubilice. El colesterol y los fosfolípidos son secretados en la bilis en forma de vesículas bicapa unilaminares, que se convierten en micelas mixtas formadas por ácidos biliares, fosfolípidos y colesterol por la acción de los ácidos biliares. Si existe un exceso de colesterol en proporción con la cantidad de fosfolípidos y ácidos biliares, las vesículas inestables de colesterol permanecen, agregándose en grandes vesículas multilaminares a partir de las cuales precipitan los cristales de

colesterol (fig. 292-1).

FIGURA 292-1.



Esquema de la patogenia de la formación de cálculos vesiculares de colesterol. Las situaciones o factores que aumentan la proporción que priva entre el colesterol por una parte y los ácidos biliares y los fosfolípidos (lecitina) por la otra facilitan la formación de cálculos. HMG-CoAR, reductasa de hidroximetilglutaril-coenzima A (*hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase*); 7-□-OHasa, 7□-hidroxilasa de colesterol; MDR3, proteína 3 vinculada con la resistencia a múltiples fármacos (*multidrug resistance*), llamada también bomba de exportación de fosfolípidos.

Hay varios mecanismos importantes en la producción de bilis litógena (formadora de cálculos). El más importante es el incremento de la secreción biliar de colesterol. Esto puede ocurrir en caso de obesidad, dietas hipercalóricas y ricas en colesterol, o uso de medicamentos (p. ej., clofibrato), y puede ser consecuencia de 1) aumento de la actividad de la reductasa de hidroximetilglutaril-coenzima A (HMG-CoA), la enzima limitadora de la síntesis hepática de colesterol, y de 2) incremento de la captación hepática de colesterol desde la sangre. En los pacientes con cálculos biliares el colesterol de la dieta *incrementa* la secreción de colesterol biliar. Esto no ocurre en los pacientes sin colelitiasis que consumen dietas ricas en colesterol. Además de los factores ambientales, como las dietas hipercalóricas y ricas en colesterol, los factores genéticos también son importantes en la hipersecreción de colesterol y la formación de cálculos biliares. Se encuentra una alta prevalencia de colelitiasis entre los familiares de primer grado de pacientes que la padecen, así como en ciertos grupos étnicos, como los amerindios estadounidenses y chilenos y los hispanos chilenos. Se ha identificado un rasgo genético común en estas poblaciones mediante el análisis del DNA mitocondrial. En algunos pacientes se observa a veces menor conversión hepática del colesterol en ácidos biliares, lo cual aumenta la razón colesterol litógeno/ácidos biliares. En fecha reciente se ha descrito una mutación del gen *CYP7A1* que origina deficiencia de la 7□-hidroxilasa de colesterol, enzima que cataliza la fase inicial del catabolismo del colesterol y la síntesis de ácidos biliares. El estado homocigoto se acompaña de hipercolesterolemia y cálculos vesiculares. El fenotipo se expresa en el estado heterocigoto, por lo cual las mutaciones en el gen *CYP7A1* pueden contribuir a la susceptibilidad a la calculopatía por colesterol en la población. Las mutaciones en el gen *MDR3* que codifica la bomba de exportación de fosfolípido en la membrana canalicular del hepatocito pueden originar deficiente secreción de fosfolípidos en la bilis, con lo cual ocurre sobresaturación del colesterol en ella y formación de cálculos de colesterol en la vesícula y en los conductos biliares. Por tal razón, el exceso de colesterol biliar respecto a los ácidos biliares y los fosfolípidos depende predominantemente de la hipersecreción del colesterol, pero también puede contribuir la hiposecreción de los dos elementos mencionados (ácidos o fosfolípidos). Otro trastorno más del metabolismo de ácidos biliares que posiblemente contribuye a la sobresaturación de bilis con colesterol es la mayor conversión de ácido cólico en ácido desoxicólico, lo cual sustituye el fondo común de ácido cólico por un mayor fondo de ácido desoxicólico. Esto puede ser consecuencia de una mayor deshidroxilación del ácido cólico y una mayor absorción del ácido desoxicólico recién formado. La mayor secreción de desoxicolato se acompaña de hipersecreción de colesterol en la bilis.

Aunque la saturación de colesterol en la bilis es un requisito importante para la formación de

cálculos, no basta por sí sola para desencadenar la precipitación del colesterol *in vivo.* La mayoría de las personas con bilis sobresaturada no generan cálculos, porque el tiempo requerido para que los cristales de colesterol sufran nucleación y aumenten de tamaño es mayor que el tiempo que permanece la bilis en la vesícula.

Un importante mecanismo es la *nucleación* de los cristales de colesterol monohidratado, que está notablemente acelerada en la bilis litógena humana. La nucleación acelerada del colesterol monohidratado en la bilis puede deberse a un *exceso de factores pronucleadores* o a un *déficit de factores antinucleadores.* Algunas glucoproteínas mucínicas y no mucínicas parecen actuar como factores pronucleadores, mientras que las apolipoproteínas AI y AII y otras glucoproteínas se comportan como factores antinucleadores. La nucleación y el crecimiento de los cristales de colesterol monohidratado probablemente ocurren en el seno de una capa de gel de mucina. La fusión de las vesículas produce cristales líquidos que, a su vez, se nuclean generando cristales sólidos de colesterol monohidratado. El crecimiento mantenido de los cristales ocurre por nucleación directa de moléculas de colesterol procedentes de las vesículas biliares sobresaturadas, unilaminares o multilaminares.

Un tercer mecanismo importante en la formación de los cálculos de colesterol es la *hipomotilidad de la vesícula biliar.* Si la vesícula vaciara completamente toda la bilis sobresaturada o que contiene cristales, los cálculos no podrían crecer. Un alto porcentaje de pacientes con cálculos biliares presentan alteraciones en el vaciamiento vesicular. Los estudios ecográficos demuestran que estos pacientes presentan un mayor volumen vesicular durante el ayuno y también después de una comida de prueba (volumen residual), y que el vaciamiento fraccional después de la estimulación vesicular es menor. El vaciamiento de la vesícula es uno de los principales factores determinantes de la reaparición de los cálculos en los pacientes a los que se realiza litotricia biliar. A los tres años sólo 13% de los pacientes con buen vaciamiento vesicular presentan de nuevo cálculos, mientras que este porcentaje es de 53 en los que el vaciamiento vesicular está alterado.

El barro biliar es un material mucoso espeso que al microscopio presenta cristales de lecitina-colesterol, cristales de monohidrato de colesterol, bilirrubinato cálcico y hebras de mucina o un gel mucoso. Es característico que el barro biliar se disponga como una capa en forma de media luna en la zona más declive de la vesícula y se identifique por generar ecos característicos en la ecografía (véase más adelante). La presencia de barro biliar implica la existencia de dos alteraciones: 1) un trastorno del equilibrio normal entre la secreción vesicular de mucina y su eliminación, y 2) nucleación de los solutos biliares. Hay varias observaciones que indican que el barro biliar es un precursor de la litiasis biliar. En un estudio en el que se realizó un seguimiento prospectivo de 96 pacientes con barro biliar mediante ecografías seriadas, se observó que en 18% el barro biliar desapareció y no recidivó durante al menos dos años; en 60% el barro biliar desapareció para reaparecer posteriormente; se formaron cálculos biliares en 14% (8% asintomáticos, 6% sintomáticos), y 6% experimentaron dolor biliar intenso, con o sin pancreatitis aguda. Se realizó colecistectomía en 12 pacientes, en seis por dolor biliar secundario a la colelitiasis y en tres por la

presencia de síntomas en sujetos que habían sufrido episodios anteriores de pancreatitis y que tenían barro biliar sin colelitiasis; la pancreatitis no recidivó en ningún caso después de la colecistectomía. Hay que hacer hincapié en que el barro biliar puede aparecer en relación con trastornos que originen hipomotilidad de la vesícula, como intervenciones quirúrgicas, quemaduras, nutrición parenteral total, embarazo y empleo de anticonceptivos orales, todos los cuales se acompañan de un riesgo mayor de colelitiasis.

Hay otras dos situaciones que se asocian con la formación de cálculos de colesterol o de barro biliar. Son el embarazo y una dieta muy hipocalórica. Durante la gestación se producen dos cambios fundamentales que contribuyen a crear un "estado colelitógeno": 1) notable incremento de la saturación de colesterol en el tercer trimestre y 2) contracción lenta de la vesícula en respuesta a comidas ordinarias, con lo cual es menor el vaciamiento de dicho órgano. La relación causal directa entre el embarazo y estas alteraciones queda refrendada por varios estudios que demuestran la desaparición de éstas después del parto. Durante el embarazo aparece barro biliar en 20 a 30% de las mujeres y colelitiasis en 5 a 12%. Si bien el barro biliar es un dato frecuente durante la gestación, suele ser asintomático y por lo general desaparece de forma espontánea después del parto. Los cálculos biliares son menos frecuentes y suelen ocasionar cólicos biliares; también pueden desaparecer después del parto, al disolverse espontáneamente cuando la bilis vuelve a estar insaturada de colesterol en el puerperio.

Alrededor de 10 a 20% de las personas que experimentan una reducción rápida del peso corporal inducida por una dieta muy hipocalórica sufren litiasis biliar. En un estudio realizado con 600 pacientes que siguieron una dieta de 520 kcal/día durante 16 semanas, la administración de ácido ursodesoxicólico (UDCA) en dosis de 600mg/día resultó muy eficaz para prevenir la formación de cálculos biliares; sólo 3% de los que recibieron UDCA presentaron cálculos, en contraste con 28% de los pacientes tratados con placebo.

En resumen, la colelitiasis de colesterol se produce como consecuencia de una serie de trastornos: 1) sobresaturación de la bilis por colesterol; 2) nucleación de colesterol monohidratado con retención posterior de cristales y crecimiento del cálculo, y 3) alteración de la función motora de la vesícula con retraso en su vaciamiento y estasis biliar. En el cuadro 292-1 se señalan otros factores importantes que predisponen a la formación de cálculos de colesterol.

Cuadro 292-1. Factores que predisponen a la formación de cálculos de colesterol y de pigmento

Cálculos de colesterol
1. Factores demográficos/genéticos
a. Prevalencia máxima en amerindios estadounidenses y chilenos y en hispanos chilenos; mayor en personas del norte de Europa y Estados Unidos que en Asia; mínima en Japón; predisposición familiar; aspectos hereditarios
2. Obesidad
a. Fondo común y secreción normales de ácidos biliares, pero mayor secreción de colesterol en la bilis
3. Pérdida ponderal
a. La movilización del colesterol hístico hace que aumente la secreción de éste en la bilis, al tiempo que disminuye la circulación enterohepática de ácidos biliares
4. Hormonas femeninas
a. Los estrógenos estimulan los receptores de lipoproteínas hepáticos; incrementan la captación de colesterol de alimentos y también aumentan la secreción de colesterol en la bilis
b. Los estrógenos naturales y de otro tipo, así como los anticonceptivos orales, hacen que disminuya la secreción de ácidos biliares y también la conversión de colesterol en ésteres de colesterilo
5. Envejecimiento
a. Aumenta la secreción de colesterol en la bilis; disminuye la magnitud del fondo común de ácidos biliares y también la secreción de sales biliares
6. Hipomotilidad vesicular que origina estasis y formación de barro biliar
a. Nutrición parenteral prolongada
b. Ayuno
c. Embarazo
d. Fármacos como octreótido
7. Administración de clofibrato
a. Mayor secreción de colesterol en la bilis
8. Menor secreción de ácidos biliares
a. Cirrosis biliar primaria
b. Defecto genético del gen *CYP7A1*
9. Menor secreción de fosfolípidos
a. Defecto genético del gen *MDR3*
10. Diversos
a. Dieta hipercalórica e hiperlípida
b. Lesión de médula espinal
Cálculos de pigmento
1. Factores demográficos/genéticos: Asia, medio rural
2. Hemólisis crónica

3. Cirrosis alcohólica
4. Anemia perniciosa
5. Fibrosis quística
6. Infección crónica de vías biliares, parasitosis
7. Envejecimiento
8. Enfermedad de íleon, extirpación o derivación de tal segmento

Cálculos de pigmento

Los cálculos de pigmento negro están compuestos de bilirrubinato cálcico puro o complejo similares a polímeros con calcio y glucoproteínas de mucina. Son más frecuentes en individuos que tienen estados hemolíticos crónicos (con aumento de la bilirrubina conjugada en la bilis), cirrosis hepática, síndrome de Gilbert y fibrosis quística. Los cálculos vesiculares en individuos con enfermedades o extirpación del íleon o derivaciones de tal segmento por lo común son también de pigmento negro. La recirculación enterohepática de bilirrubina contribuye a su patogenia. Los cálculos pardos están compuestos de sales de calcio con bilirrubina no conjugada y diversas cantidades de colesterol y proteínas. Son producto de la presencia de mayores cantidades de bilirrubina no conjugada insoluble en la bilis, que se precipita para formar cálculos. La desconjugación del monoglucurónido o el diglucurónido de bilirrubina, ambos compuestos solubles, puede estar mediada por la glucuronidasa beta endógena, pero también puede deberse a hidrólisis alcalina espontánea. A veces, la enzima también se genera cuando la bilis está infectada crónicamente por bacterias. La formación de cálculos biliares pigmentarios es especialmente llamativa en personas de origen asiático y con frecuencia se asocia a infecciones del árbol biliar (cuadro 292-1).

Diagnóstico

Los métodos diagnósticos disponibles para el diagnóstico de colelitiasis y de otras enfermedades de la vesícula biliar se detallan en el cuadro 292-2. La radiografía simple de abdomen puede detectar cálculos biliares si contienen el suficiente calcio para ser radioopacos (10 a 15% de los cálculos de colesterol y mixtos, y ~50% de los cálculos pigmentarios). La radiografía simple puede ser también útil para el diagnóstico de colecistitis enfisematosa, vesícula de porcelana, "leche cálcica" e íleo biliar.

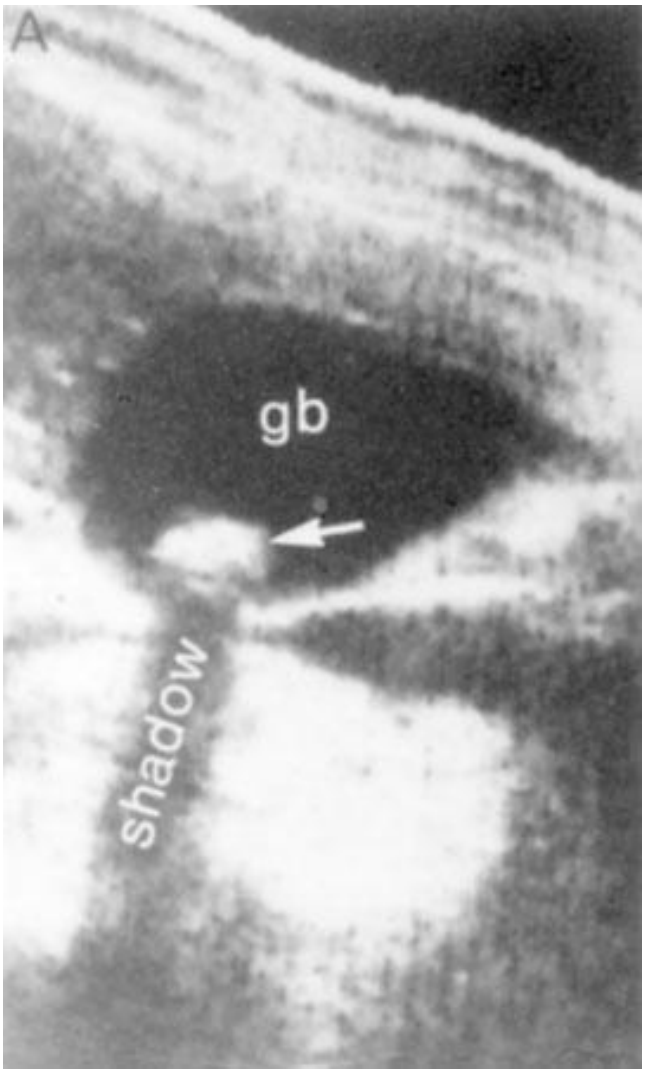
Cuadro 292-2. Evaluación diagnóstica de la vesícula

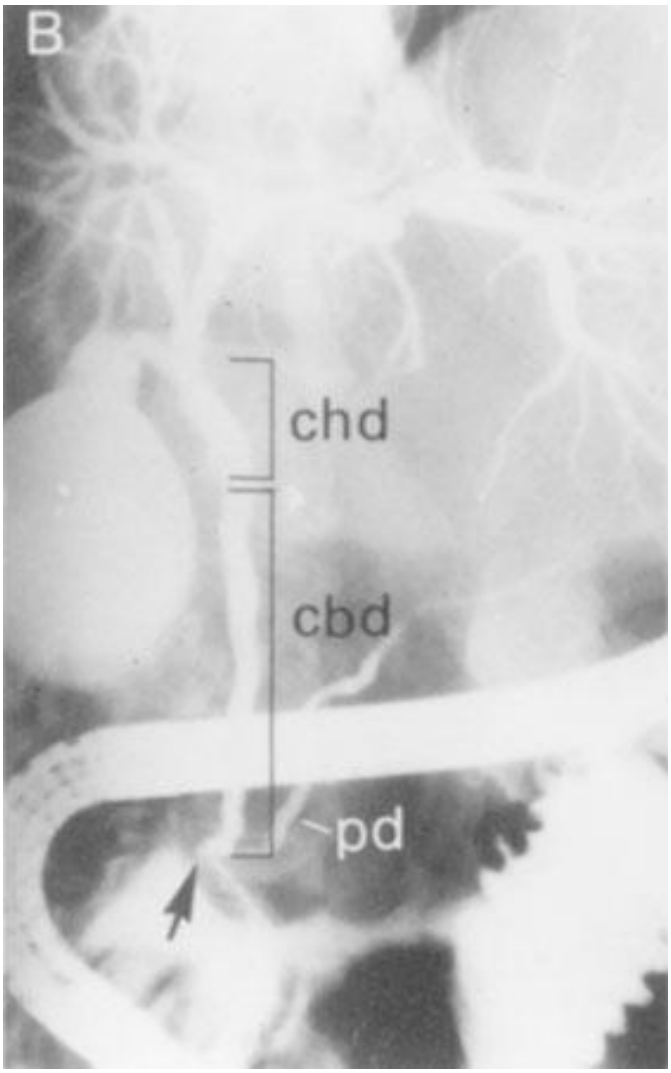
Ventajas diagnósticas	Limitaciones diagnósticas	Comentarios
ECOGRAFÍA DE VESÍCULA		
Método rápido	Gases en intestino	Método más indicado para detectar cálculos
Identificación precisa de cálculos (>95%)	Obesidad masiva	
Rastreo simultáneo de vesícula, hígado, conductos biliares y páncreas	Ascitis	
Rastreo en "tiempo real" que permite evaluar el volumen y la contractilidad de la vesícula		
No menoscaban su utilidad ni ictericia ni embarazo		
Puede detectar cálculos microscópicos		
GAMMAGRAMAS CON RADIONÚCLIDOS (HIDA, DIDA, ETC.)		
Identificación precisa del conducto cístico	¿Contraindicada en el embarazo?	Método indicado para confirmar la sospecha de colecistitis aguda; es menos sensible y específico en la colecistitis crónica; útil en el diagnóstico de la colecistopatía alitiásica, en particular si se practica con CCK para evaluar el vaciamiento vesicular
Evaluación simultánea de conductos biliares	Bilirrubina sérica >103-205 μmol/L (6-12 mg/100 ml)	
	Colecistograma de poca resolución	
RADIOGRAFÍA SIMPLE DE ABDOMEN		
Bajo coste	Índice de confirmación diagnóstica relativamente pequeño	Datos patognomónicos en:
Se practica fácilmente	¿Contraindicada en el embarazo?	Cálculos calcificados
		Leche cálcica, vesícula de porcelana
		Colecistitis enfisematosa
		Íleo por cálculos vesiculares
COLECISTOGRAMA ORAL		
		Ha sido sustituida en gran medida por GBUS

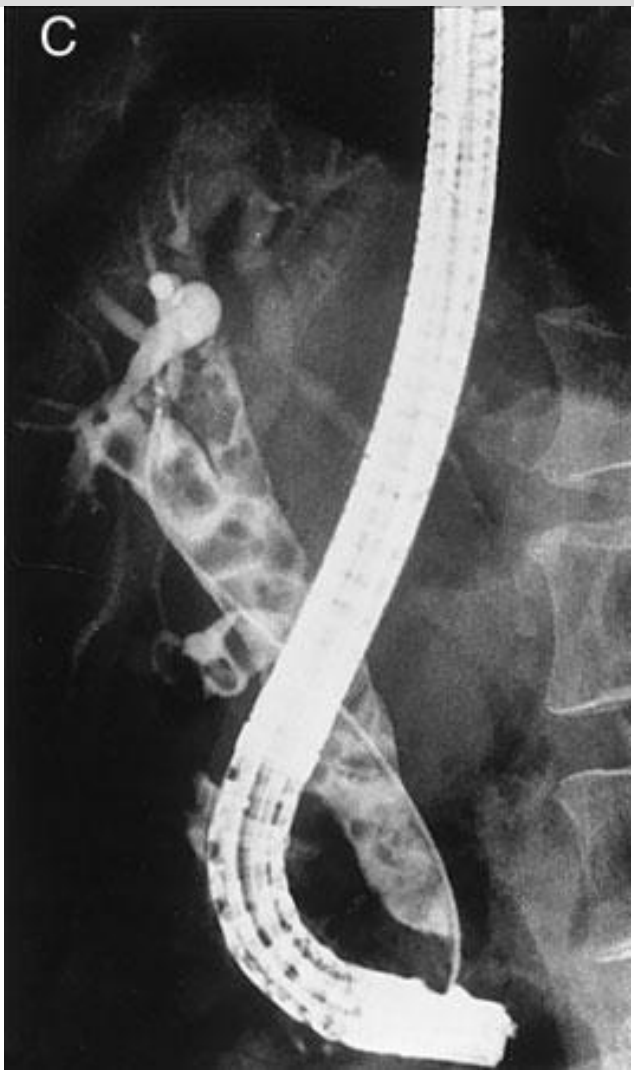
Nota: CCK, colecistocinina; GBUS, ecografía vesicular (*gallbladder ultrasound*).

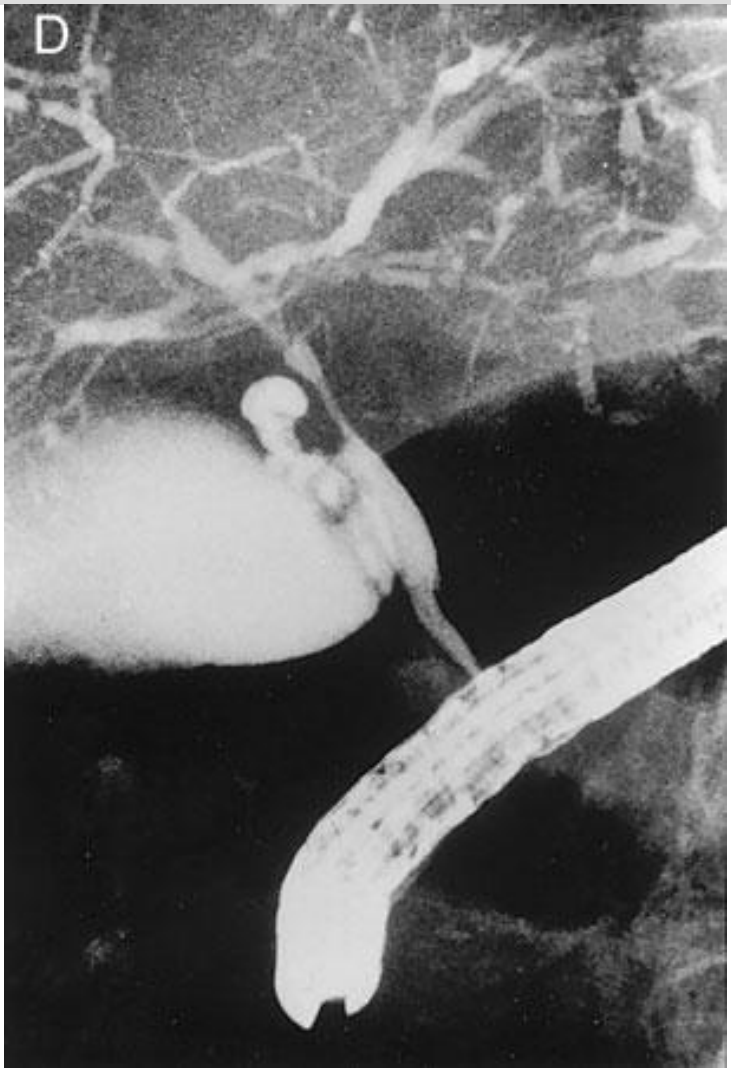
La ecografía de la vesícula es un método muy fiable para el diagnóstico de colelitiasis y tiene varias ventajas sobre la colecistografía oral (fig. 292-2A). Es posible identificar con seguridad cálculos biliares de hasta 2 mm de diámetro, siempre que se apliquen criterios firmes (p. ej., "sombreado" acústico de las opacidades presentes en el interior de la vesícula que se modifica por efecto de la gravedad cuando el paciente se mueve). En los centros médicos de referencia, las tasas de falsos positivos y de falsos negativos de la ecografía en los pacientes con cálculos biliares oscilan entre 2 y 4%. El barro biliar es un material de baja actividad ecógena que tiene como característica la formación de una capa en la zona más declive de la vesícula. Esta capa se mueve con los cambios posturales pero no genera sombra acústica; estas dos características diferencian el barro biliar de los cálculos. La ecografía también puede utilizarse para evaluar el vaciamiento de la vesícula.

FIGURA 292-2.




B
chd
cbd
pd


C



Ejemplos de estudios ultrasonográficos y radiológicos de las vías biliares. A. Ultrasonograma en que se observa distensión de la vesícula que contiene un gran cálculo solitario (*flecha*) que genera una sombra acústica (*shadow*). B. Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (ERCP) en que se identifican rasgos normales de la anatomía de vías biliares. Además del endoscopio y de la gran vesícula vertical llena de material de contraste, se observan el conducto hepático (*common hepatic duct,* chd), el colédoco (*common bile duct,* cbd) y el conducto de Wirsung o pancreático (*pancreatic duct,* pd); la flecha señala la ampolla de Vater. C. Colangiograma retrógrado endoscópico (*endoscopic retrograde cholangiogram,* ERC) donde se detecta coledocolitiasis. Las vías biliares están dilatadas e incluyen múltiples cálculos radiolúcidos. D. ERCP que indica colangitis esclerosante. El colédoco presenta zonas con estenosis y angostamientos.

La colecistografía oral (*oral cholecystography*, OCG) es un método útil para diagnosticar cálculos vesiculares, aunque ha sido sustituida en gran medida por la ecografía. Se puede usar para valorar el libre tránsito en el conducto cístico y el vaciamiento vesicular. Además, por medio de dicha técnica se puede definir el tamaño y el número de los cálculos y saber si están calcificados.

Los radiofármacos del tipo de los ácidos iminodiacéticos *N*-conjugados (HIDA, DIDA, DISIDA, etc.) marcados con ^{99m}Tc son extraídos rápidamente de la sangre y excretados a través del árbol biliar en grandes concentraciones, incluso en presencia de elevaciones ligeras o moderadas de bilirrubina sérica. La imposibilidad de rellenar la vesícula aunque se consiga visualizar las vías biliares puede indicar obstrucción del conducto cístico, colecistitis aguda o crónica o ausencia quirúrgica de la vesícula. Estas pruebas de imagen encuentran su mejor aplicación en el diagnóstico de la colecistitis aguda.

Síntomas de colelitiasis

Los cálculos biliares suelen producir síntomas si originan inflamación u obstrucción tras emigrar hasta el conducto cístico o alcanzar el conducto colédoco. El síntoma más específico y característico de colelitiasis es el cólico biliar. La obstrucción de los conductos cístico o colédoco por un cálculo produce un aumento de la presión intraluminal y distensión de la víscera, que no puede aliviarse por contracciones biliares reiteradas. El dolor visceral resultante suele ser intenso y mantenido, o se manifiesta como una sensación de presión en el epigastrio o en el hipocondrio derecho, que con frecuencia se irradia hacia la región interescapular, la escápula derecha o el hombro.

El cólico vesicular o biliar surge en forma muy repentina y su gran intensidad persiste a veces 30 min a 5 h, para ceder poco a poco o con rapidez. Es constante y no intermitente, como sugeriría el término *cólico*, que en realidad habría que considerar como un nombre equívoco aunque de uso muy amplio. El episodio de dolor vesicular que persiste más de 5 h debe despertar la sospecha de colecistitis aguda (véase más adelante). Los episodios de dolor vesicular suelen acompañarse de náuseas y vómitos. La elevación de la bilirrubina sérica, la fosfatasa alcalina o de ambas sugiere la presencia de un cálculo en el colédoco. La fiebre o los escalofríos con dolor vesicular suelen señalar una complicación como colecistitis, pancreatitis o colangitis. Es importante no confundir con el dolor mencionado los señalamientos de plétora epigástrica vaga, dispepsia, eructos o flatulencia, en particular después de consumir una comida grasosa. Estos síntomas pueden ser mencionados por personas con calculopatía vesicular o sin ella, pero no son específicos de los cálculos biliares. El cólico vesicular puede ser desencadenado por el consumo de una comida grasosa, por comer en abundancia después de un ayuno prolongado, o por una comida normal; suele ser nocturno.

Evolución

El descubrimiento de colelitiasis en un paciente asintomático o cuyos síntomas no son atribuibles a la propia colelitiasis es un problema clínico habitual. La evolución de los cálculos biliares asintomáticos o "silenciosos" ha sido objeto de un profundo debate. Un estudio realizado en pacientes (la mayoría varones) con cálculos asintomaticos sugiere que el riesgo acumulado de presentar síntomas o complicaciones que precisan cirugía es relativamente bajo: 10% a los cinco años, 15% a los 10 años y 18% a los 15 años. Se comprobó que los pacientes que permanecían asintomáticos al cabo de 15años raras veces presentaban síntomas en el seguimiento posterior, y la mayoría de los enfermos que experimentaron complicaciones de su colelitiasis presentaron síntomas *previos* de alarma. En pacientes diabéticos con cálculos asintomáticos se ha llegado a conclusiones similares. El análisis de decisiones ha sugerido que: 1) el riesgo acumulado de muerte por colelitiasis en la que se mantiene una actitud expectante es pequeño, y 2) no se recomienda la colecistectomía profiláctica.

Las complicaciones que requieren colecistectomía son mucho más frecuentes en personas con litiasis biliar que han presentado síntomas de cólico biliar. Los pacientes en quienes se detectaron los cálculos en la juventud son más propensos a presentar síntomas de colelitiasis que aquéllos en

que el diagnóstico inicial se realizó después de los 60 años. Los sujetos con diabetes mellitus y colecistitis tal vez sean más vulnerables a las complicaciones infecciosas, pero la cuantía del riesgo de complicaciones biliares sépticas en los pacientes diabéticos no está completamente definida.

Tratamiento

Tratamiento quirúrgico

El riesgo de que aparezcan síntomas o complicaciones que precisen tratamiento quirúrgico es bastante bajo (del orden de 1 a 2% anual) en la mayoría de los pacientes colelitiásicos asintomáticos. Por tanto, la recomendación de someterse a una colecistectomía en caso de colelitiasis quizá debe basarse en el análisis de tres factores: 1) presencia de síntomas lo suficientemente frecuentes o intensos como para interferir en las actividades normales del paciente; 2) la existencia en una complicación previa de la enfermedad litiásica, como colecistitis aguda, pancreatitis, fístula biliar, etcétera, o 3) la existencia de una o más enfermedades que expongan al paciente a un riesgo elevado de complicaciones de la colelitiasis (p. ej., vesícula calcificada o de porcelana, o un episodio previo de colecistitis aguda con independencia de la situación sintomática en el momento en que se realiza la valoración). Los pacientes con cálculos muy grandes (de más de 3 cm de diámetro) o los que albergan cálculos en una vesícula con una anomalía congénita deben considerarse también posibles candidatos a una colecistectomía profiláctica. Aunque la edad temprana es un factor preocupante en sujetos con colelitiasis asintomática, en la actualidad pocos expertos recomendarían la colecistectomía sistemática en todos los pacientes jóvenes con cálculos biliares asintomáticos. La colecistectomía laparoscópica es un método mínimamente invasor para extirpar la vesícula y su contenido litiásico. Debido a que reduce mucho la estancia hospitalaria y a su bajo coste, éste es el método de elección en la mayoría de los enfermos propuestos para colecistectomía programada.

Del análisis de varios estudios, que incluyeron en total a más de 4 000 pacientes a quienes se practicó una colecistectomía laparoscópica, se desprenden las siguientes conclusiones: 1) ocurren complicaciones en ~4% de los pacientes; 2) es necesario realizar una laparotomía abierta en 5% de los casos; 3) la mortalidad es notablemente baja (<0.1%), y 4) son infrecuentes las lesiones de las vías biliares (del 0.2 al 0.5%). Estos datos indican por qué la colecistectomía laparoscópica se ha convertido en el método de referencia para tratar la colelitiasis sintomática.

Tratamiento médico: disolución de los cálculos

El UDCA disminuye la saturación de colesterol de la bilis y al parecer también produce una fase cristalina laminar líquida en la bilis que favorece la dispersión del colesterol de los cálculos por mecanismos fisicoquímicos. El UDCA puede retrasar asimismo la nucleación de los cristales de colesterol. En pacientes cuidadosamente seleccionados con vesícula funcional y con cálculos radiotransparentes de diámetro <10 mm puede lograrse una disolución completa en alrededor del 50% de los casos al cabo de seis meses a dos años de tratamiento con UDCA en dosis de 8 a 10 mg/ kg/ día. La mayor tasa de éxitos (>70%) se obtiene en pacientes con cálculos pequeños (<5 mm),

radiotransparentes y flotantes. Quizá no más de 10% de los pacientes con colelitiasis *sintomática* son candidatos para este tratamiento. En ellos, además, se agrega el frustrante problema de la recidiva de los cálculos (30 a 50% en un seguimiento de tres a cinco años) y el inconveniente de tener que tomar un medicamento costoso hasta por dos años. Las ventajas y el éxito de la colecistectomía laparoscópica han restringido en gran medida la disolución de los cálculos a aquellos pacientes que no desean la cirugía o no son candidatos adecuados para someterse a una colecistectomía programada.

Los cálculos de la vesícula se pueden fragmentar con ondas de choque extracorpóreas. Aunque la litotricia con ondas de choque, combinada con tratamiento médico litolítico, es innocua y eficaz en pacientes con cálculos vesiculares cuidadosamente seleccionados (cálculos únicos radiotransparentes, menores de 2 cm, en una vesícula con contractilidad adecuada), se utiliza en raras ocasiones debido al creciente empleo de la colecistectomía laparoscópica como método de elección en el tratamiento de la colelitiasis sintomática; la recidiva de los cálculos en 30% de los pacientes antes de transcurridos cinco años desde la litotricia combinada con un tratamiento litolítico médico; y el coste de tomar UDCA por un período indefinido después del procedimiento.

Colecistitis aguda y crónica

Colecistitis aguda

La inflamación aguda de la pared vesicular suele presentarse tras la obstrucción del conducto cístico por un cálculo. La respuesta inflamatoria puede desencadenarse por tres factores: 1) *inflamación mecánica* producida por el aumento de la presión intraluminal y la distensión, con la subsiguiente isquemia de la mucosa y de la pared vesicular; 2) *inflamación química* originada por la liberación de lisolecitina (debida a la acción de la fosfolipasa sobre la lecitina de la bilis) y por otros factores hísticos locales, y 3) *inflamación bacteriana,* que puede intervenir en 50 a 85% de los pacientes con colecistitis aguda. Los microorganismos identificados con mayor frecuencia en los cultivos de la bilis de estos pacientes son *Escherichia coli* y especies de *Klebsiella, Streptococcus* y *Clostridium.*

A menudo, la colecistitis aguda comienza como un cólico biliar que empeora progresivamente. De 60 a 70% de los pacientes refieren haber padecido ataques anteriores que se resolvieron de manera espontánea. Conforme avanza el episodio, el dolor de la colecistitis aguda se hace más generalizado y afecta todo el cuadrante superior derecho del abdomen. Como en el cólico biliar, el dolor de la colecistitis puede irradiarse a la zona interescapular, a la escápula derecha o al hombro. A veces resultan evidentes los signos de inflamación peritoneal, como el incremento del dolor con la percusión o al respirar hondo. El paciente está anoréxico y con frecuencia tiene náuseas. Los vómitos son relativamente frecuentes y pueden causar síntomas y signos de reducción de volumen vascular y extravascular. La ictericia es poco común al comienzo de la colecistitis aguda, aunque es posible que se presente cuando el edema inflamatorio afecta las vías biliares y los ganglios linfáticos circundantes.

Es característica la fiebre baja, pero no son raros los escalofríos. La palpación del hipocondrio derecho es dolorosa casi siempre. En la cuarta parte a la mitad de los pacientes se palpa una

vesícula biliar distendida y dolorosa. La inspiración profunda o la tos mientras se está realizando la palpación subcostal en el hipocondrio derecho suelen aumentar el dolor y detener los movimientos respiratorios (signo de Murphy). Una percusión ligera efectuada sobre la zona subcostal derecha puede producir un incremento marcado del dolor. Es frecuente que exista signo de rebote localizado en el hipocondrio derecho, lo mismo que distensión abdominal y disminución de los ruidos intestinales, como consecuencia de íleo paralítico, pero no suele haber signos peritoneales generalizados ni rigidez abdominal, salvo que haya ocurrido perforación.

El diagnóstico de colecistitis aguda suele basarse en una anamnesis característica y en la exploración física. La tríada de dolor en hipocondrio derecho de comienzo brusco, fiebre y leucocitosis es muy sugerente. Lo habitual es detectar una leucocitosis de 10 000 a 15 000 células/μl con desviación a la izquierda de la fórmula leucocítica. La bilirrubina sérica se eleva ligeramente [<85.5 μmol/L (5 mg/100 ml)] en menos de la mitad de los pacientes, mientras que alrededor de 25% muestran ligeras elevaciones de las aminotransferasas séricas (generalmente menos de cinco veces el máximo normal). La gammagrafía biliar (p. ej., con HIDA) puede confirmar el diagnóstico si se visualiza la vía biliar sin que aparezca la vesícula. La ecografía puede poner de manifiesto la presencia de cálculos en 90 a 95% de los casos.

Alrededor de 75% de los pacientes sometidos a tratamiento médico experimentan remisión de los síntomas agudos al cabo de dos a siete días tras la hospitalización. En el 25% restante, sin embargo, aparece alguna complicación de la colecistitis a pesar del tratamiento conservador (véase más adelante). En estas circunstancias hay que proceder rápidamente a la intervención quirúrgica. Alrededor de la cuarta parte del 75% de los pacientes con colecistitis aguda que experimentaron remisión de los síntomas sufren una recidiva de la colecistitis antes de que transcurra un año, y 60% sufrirán al menos un nuevo ataque de colecistitis en los seis años siguientes. En vista de la evolución de la enfermedad, la colecistitis aguda exige tratamiento quirúrgico precoz siempre que sea posible.

El *síndrome de Mirrizzi* es una complicación rara en la que un cálculo vesicular se impacta en el conducto cístico o el cuello de la vesícula, con lo cual comprime el colédoco, lo obstruye y origina ictericia. En la imagen ultrasonográfica se identifican cálculos que están por fuera del conducto hepático. Por medio de la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (*endoscopic retrograde cholangiopancreatography*, ERCP) o la colangiografía transhepática percutánea (*percutaneous transhepatic cholangiography*, PTC) por lo común se podrá demostrar la compresión extrínseca y característica del colédoco. La intervención quirúrgica consiste en extraer el conducto cístico, la vesícula afectada y el cálculo impactado. El diagnóstico preoperatorio del síndrome es importante para no lesionar el colédoco.

Colecistitis alitiásica

En 5 a 10% de pacientes con colecistitis aguda no se detecta en la intervención quirúrgica obstrucción alguna del conducto cístico por un cálculo. En más de la mitad de estos casos no se

encuentra ninguna explicación para esta inflamación alitiásica. Existe un riesgo especialmente elevado de sufrir una colecistitis alitiásica asociado a traumatismos o quemaduras graves, en el puerperio de un parto prolongado o en el posoperatorio de intervenciones importantes, ortopédicas o de otro tipo, que no involucren al árbol biliar. Puede complicar períodos de hiperalimentación parenteral prolongados. En algunos de estos enfermos la causa es barro biliar en el conducto cístico. Otros factores desencadenantes son vasculitis, adenocarcinoma obstructivo de la vesícula, diabetes mellitus, torsión de la vesícula, infecciones bacterianas "inusuales" de la vesícula (p. ej., por *Leptospira, Streptococcus, Salmonella* o *Vibrio cholerae*), e infestaciones parasitarias vesiculares. También puede ocurrir colecistitis alitiásica en otros procesos generalizados (sarcoidosis, enfermedades cardiovasculares, tuberculosis, sífilis, actinomicosis, etc.) y como complicación de hiperalimentación parenteral prolongada.

Aunque las manifestaciones clínicas de la colecistitis alitiásica son indiferenciables de las de la colecistitis con cálculos, el cuadro de una enfermedad grave subyacente complicada con inflamación aguda de la vesícula es característico de la enfermedad alitiásica. La ecografía, la tomografía computadorizada (CT) y los estudios gammagráficos que ponen de manifiesto una vesícula agrandada, tensa y estática, sin cálculos y con vaciamiento deficiente por períodos largos, pueden ser útiles para el diagnóstico en algunos casos. La frecuencia de complicaciones en la colecistitis alitiásica es mayor que en la litiásica. El éxito del tratamiento de la colecistitis alitiásica aguda depende sobre todo del diagnóstico y la intervención quirúrgica precoces, prestando especial atención a los cuidados posoperatorios.

Colecistopatía alitiásica

La dismotilidad de la vesícula biliar puede originar dolor recurrente en individuos sin cálculos vesiculares. Se puede utilizar el octapéptido de CCK en goteo intravenoso para medir la fracción de expulsión vesicular durante la colegammagrafía. Por medio del estudio recién mencionado a base de CCK, en que se utiliza ácido ^{99}Tc-diisopropil-iminodiacético (*diisopropyl iminodiacetic acid*, DIDA) o HIDA se puede corroborar la normalidad de la fracción de expulsión vesicular (<40% a los 45 min). Los datos quirúrgicos han incluido anormalidades como colecistitis crónica, hipertrofia de músculo vesicular, notable estrechamiento del conducto cístico o estas dos últimas anormalidades juntas. Algunos de los pacientes pudieran también tener el antecedente de vesiculopatía. Pueden emplearse los siguientes criterios para identificar a los pacientes con colecistopatía alitiásica: 1) episodios recidivantes de dolor en hipocondrio derecho con las características del dolor de origen biliar; 2) gammagrafía vesicular con CCK anormal, con una fracción de eyección vesicular inferior a 40%, y 3) la infusión de CCK provoca la reaparición del dolor en el paciente. Un dato suplementario sería la identificación de una vesícula agrandada en la ecografía. Por último, hay que señalar que la disfunción del esfínter de Oddi puede producir también dolor recidivante en el hipocondrio derecho y alteraciones en la gammagrafía vesicular con colecistocinina.

Colecistitis enfisematosa

Se considera que la denominada colecistitis enfisematosa comienza como una colecistitis aguda (litiásica o alitiásica), seguida de isquemia o gangrena de la pared vesicular y de infección por microorganismos productores de gas. Las bacterias cultivadas con mayor frecuencia en estas circunstancias son anaerobias, como *Clostridium welchii* o *Clostridium perfringens*, y aerobias, como *E. coli.* Esta enfermedad ocurre con mayor frecuencia en varones ancianos y en pacientes con diabetes mellitus. Las manifestaciones clínicas son prácticamente indistinguibles de las de la colecistitis no gaseosa. El diagnóstico suele hacerse mediante radiografía simple de abdomen, que muestra gas en el interior de la luz vesicular el cual diseca la pared vesicular y forma un anillo gaseoso, o bien se extiende a los tejidos perivesiculares. La morbimortalidad de la colecistitis enfisematosa es considerable. Es obligado el tratamiento quirúrgico inmediato, junto con la antibioticoterapia adecuada.

Colecistitis crónica

La inflamación crónica de la pared vesicular se asocia casi siempre a la presencia de cálculos en la vesícula y se considera una consecuencia de episodios repetidos de colecistitis aguda o sub-aguda, o de la irritación mecánica persistente de la pared vesicular. Se detectan bacterias en la bilis en más de la cuarta parte de los pacientes con colecistitis crónica. La presencia de bilis infectada en un sujeto con colecistitis *crónica* a quien se practica colecistectomía planeada probablemente no agrava el riesgo operatorio. La colecistitis crónica puede ser asintomática durante años, evolucionar hasta una vesiculopatía sintomática o colecistitis aguda, o acompañarse de complicaciones en el cuadro inicial (véase más adelante).

Complicaciones de la colecistitis

Empiema e hidropesía

El empiema de la vesícula suele ser consecuencia del avance de la colecistitis aguda con obstrucción persistente del conducto cístico hacia la sobreinfección de la bilis estancada por una bacteria piógena. El cuadro clínico es similar al de la colangitis, con fiebre elevada, dolor intenso en el hipocondrio derecho, marcada leucocitosis y, a menudo, postración. El empiema de la vesícula implica un riesgo elevado de sepsis por gramnegativos o perforación vesicular. Debe efectuarse una intervención quirúrgica urgente con la adecuada cobertura antibiótica en cuanto se sospeche el diagnóstico.

La hidropesía o mucocele vesicular puede deberse también a la obstrucción prolongada del conducto cístico, generalmente por un cálculo único de gran tamaño. En este caso, la luz de la vesícula obstruida se distiende de manera gradual, ya sea por la acumulación de moco (mucocele) o de un trasudado líquido (hidropesía) producidos por las células del epitelio de la mucosa. La exploración física muestra una masa visible, fácilmente palpable e indolora, que con frecuencia rebasa el hipocondrio derecho y llega hasta la fosa ilíaca derecha. El paciente con hidropesía vesicular suele estar asintomático, aunque también puede presentar dolor crónico en el hipocondrio derecho. Está indicada la colecistectomía puesto que el trastorno puede complicarse con empiema, perforación o

gangrena.

Gangrena y perforación

La gangrena de la vesícula se debe a isquemia de su pared y a necrosis hística completa o en focos. Suele ser consecuencia de distensión acentuada de la vesícula, vasculitis, diabetes mellitus, empiema o torsión que origina oclusión arterial. A menudo la gangrena facilita la perforación de la vesícula, pero esta alteración puede aparecer sobre una colecistitis crónica sin que existan signos premonitorios de alarma. Casi siempre las *perforaciones localizadas* son limitadas por el epiplón o por adherencias generadas por episodios recurrentes de inflamación de la vesícula. La sobreinfección bacteriana del contenido extravasado de la vesícula induce la formación de abscesos. El mejor tratamiento en la mayoría de los pacientes es la colecistectomía, pero algunos sujetos gravemente enfermos pueden controlarse con colecistostomía y drenaje del absceso. La *perforación libre* es menos frecuente, pero tiene una tasa de mortalidad aproximada de 30%. Estos pacientes pueden experimentar un alivio brusco pero transitorio del dolor en el hipocondrio derecho cuando se descomprime la vesícula distendida, seguido de signos de peritonitis generalizada.

Formación de fístulas e íleo biliar

La inflamación con formación de adherencias puede originar la *fistulización* de un órgano adyacente que se haya adherido a la vesícula. Las fístulas del duodeno son las más frecuentes, seguidas por las que afectan al ángulo hepático del colon, el estómago o el yeyuno, la pared abdominal y la pelvis renal. Se han detectado fístulas bilioentéricas clínicamente "silenciosas" que complican la colecistitis crónica hasta en 5% de los enfermos sometidos a colecistectomía. Las fístulas colecistoentéricas asintomáticas pueden diagnosticarse en ocasiones al detectar gas en el árbol biliar en radiografías simples de abdomen. Los estudios con contraste de bario o la endoscopia del tubo digestivo superior o del colon pueden poner de manifiesto la fístula. El tratamiento en los pacientes sintomáticos suele ser la colecistectomía, con exploración del conducto colédoco y cierre del trayecto fistuloso.

El *íleo biliar* es una obstrucción intestinal mecánica debida al paso de un gran cálculo biliar a la luz intestinal. El cálculo suele penetrar en el duodeno a través de una fístula colecistoentérica establecida a ese nivel. El lugar donde se produce la obstrucción por el cálculo impactado suele ser la válvula ileocecal, siempre que el calibre del intestino delgado sea normal. La mayoría de los pacientes no refieren antecedentes de síntomas biliares ni manifiestan alteraciones sugerentes de colecistitis o fistulización. Se considera que los cálculos de gran tamaño (mayores de 2.5 cm de diámetro) predisponen a la formación de fístulas debido a la erosión gradual del fondo vesicular. En algunas ocasiones el diagnóstico se confirma mediante radiografía simple de abdomen (p. ej., en caso de obstrucción de intestino delgado con gas en el árbol biliar y un cálculo biliar calcificado ectópico) o estudio gastrointestinal con bario (fístula colecistoduodenal con obstrucción del intestino delgado a la altura de la válvula ileocecal). La laparotomía con extracción del cálculo (o propulsión de éste hacia el colon) es el procedimiento preferido para aliviar la obstrucción. Debe realizarse

también la evacuación de los cálculos de gran tamaño que contenga la vesícula. En general, no se debe actuar sobre la vesícula y su conexión con el intestino.

Leche cálcica y vesícula de porcelana

Pueden segregarse sales de calcio a la luz vesicular en concentración suficiente para que el calcio precipite y se produzca una opacificación difusa e imprecisa de la bilis, o bien un efecto de velo en la radiografía simple de abdomen. Esta alteración, conocida como leche cálcica o bilis calcárea, suele carecer clínicamente de interés, pero de detectarse se recomienda practicar una colecistectomía porque la leche cálcica suele depositarse en vesículas hidrópicas. En la alteración denominada *vesícula de porcelana*, se puede detectar en la radiografía simple de abdomen el depósito de sales de calcio en el seno de la pared de una vesícula afectada por una inflamación crónica. Se recomienda la colecistectomía en todos los pacientes con vesícula de porcelana porque en un porcentaje elevado de casos este dato parece guardar relación con el desarrollo posterior de carcinoma de la vesícula biliar.

Tratamiento

Tratamiento médico

Aunque la base del tratamiento de la colecistitis aguda y de sus complicaciones sigue siendo la cirugía, puede ser necesario un período de estabilización en el hospital antes de llevar a cabo la colecistectomía. Hay que eliminar la ingesta oral, y pueden estar indicadas la aspiración nasogástrica, la reposición de la pérdida de volumen extracelular y la corrección de las alteraciones electrolíticas. La analgesia suele instaurarse con meperidina o antiinflamatorios no esteroideos (*nonsteroidal anti-inflammatory drugs*, NSAID), puesto que estos medicamentos parecen producir menos espasmo del esfínter de Oddi que fármacos como la morfina. En general está indicado administrar antibioticoterapia por vía intravenosa a los pacientes con colecistitis aguda grave, incluso aunque en las fases iniciales del proceso inflamatorio no se haya producido aún la sobreinfección bacteriana de la bilis. La antibioticoterapia es orientada por la identidad de los microorganismos más comunes que quizá intervengan, que son *E. coli*, especies de *Klebsiella* y especies de *Streptococcus*. Los antibióticos eficaces incluyen ureidopenicilinas como la piperacilina o la mezlocilina, ampicilina-sulbactam y las cefalosporinas de la tercera generación. Conviene agregar un fármaco como el metronidazol, que es activo contra anaerobios, si se sospecha colecistitis gangrenosa o enfisematosa. De modo similar, cabe pensar en la combinación de algún aminoglucósido y otros antibióticos en el diabético o en enfermos debilitados o en aquéllos que tienen signos de sepsis por gramnegativos (cap. 134). En individuos que reciben antibióticos disminuyen las complicaciones posoperatorias como infección de la incisión, formación de abscesos o sepsis.

Tratamiento quirúrgico

El momento óptimo para la intervención quirúrgica en los pacientes con colecistitis aguda depende de su estabilización. La tendencia predominante es la intervención precoz, en parte debido a las

presiones para reducir la estancia hospitalaria. Tal vez la colecistectomía o la colecistostomía de urgencia son adecuadas en la mayoría de los enfermos en los que existe la sospecha o la certeza de que se ha producido una complicación de la colecistitis aguda, como empiema, colecistitis enfisematosa o perforación. Hasta 30% de los pacientes con colecistitis aguda no complicada no ven resueltos sus síntomas con un tratamiento médico adecuado, y la progresión del cuadro o una complicación conducen a la cirugía precoz (en las 24 a 72 h siguientes al comienzo). Las complicaciones técnicas de la cirugía no aumentan si el paciente se somete a una colecistectomía precoz, al contrario de lo que ocurre si ésta se demora. Es preferible practicar una intervención tardía en: 1) pacientes cuya situación clínica global implique un riesgo inaceptable en caso de cirugía precoz, y 2) pacientes en quienes el diagnóstico de colecistitis aguda sea dudoso. La colecistectomía precoz es el tratamiento de elección en la mayoría de los enfermos con colecistitis aguda. Las estadísticas de mortalidad de la colecistectomía de urgencia en la mayoría de los centros rondan el 3%, en tanto que el riesgo de muerte por colecistectomía programada o precoz se aproxima al 0.5% en los pacientes de menos de 60 años. Por supuesto, el riesgo quirúrgico aumenta si existen enfermedades de otros órganos o sistemas relacionadas con la edad y en presencia de complicaciones a corto o a largo plazo de la enfermedad vesicular. Los pacientes debilitados o gravemente enfermos con colecistitis deben ser tratados con colecistostomía y colocación de un tubo de drenaje en la vesícula. La colecistectomía programada puede entonces aplazarse.

Complicaciones poscolecistectomía

Las complicaciones que aparecen poco después de la colecistectomía son atelectasias y otras alteraciones pulmonares, formación de abscesos (a menudo subfrénicos), hemorragias internas o externas, fístulas bilioentéricas y escapes de bilis. La ictericia puede poner de manifiesto la absorción de la bilis contenida en una acumulación de líquido intraabdominal tras un escape biliar o una obstrucción mecánica del conducto colédoco por un cálculo retenido, coágulos de sangre en su luz o compresión extrínseca. La práctica sistemática de una colangiografía intraoperatoria durante la colecistectomía ha contribuido a reducir la incidencia de estas complicaciones precoces.

En términos generales, la colecistectomía es una operación muy eficaz que consigue un alivio completo o casi completo de los síntomas preoperatorios en 75 a 90% de los pacientes. La causa más habitual de síntomas persistentes después de la colecistectomía es una enfermedad extrabiliar que no había sido detectada (p. ej., esofagitis por reflujo, úlcera péptica, pancreatitis o, más frecuentemente, síndrome de intestino irritable). En un pequeño porcentaje de pacientes, sin embargo, es una alteración de la vía biliar extrahepática la responsable de la persistencia de los síntomas. Estos síndromes poscolecistectomía pueden obedecer a: 1) estenosis biliares; 2) cálculos biliares retenidos; 3) síndrome de muñón del conducto cístico; 4) estenosis o discinesia del esfínter de Oddi, o 5) diarrea o gastritis inducidas por sales biliares.

Síndrome de muñón del conducto cístico

Cuando la colangiografía no ponía de manifiesto cálculos retenidos en pacientes sometidos a colecistectomía, era frecuente atribuir a una enfermedad en un muñón largo (>1 cm) del conducto cístico (síndrome de muñón del conducto cístico) la presencia de síntomas similares a los del cólico biliar o la colecistitis. Sin embargo, un análisis cuidadoso revela que las alteraciones poscolecistectomía son imputables a otras causas en la mayoría de los pacientes a quienes el complejo sintomático se atribuyó inicialmente a la existencia de un muñón largo del conducto cístico. Así, hay que investigar exhaustivamente el posible cometido de otros factores en la producción de los síntomas poscolecistectomía antes de adscribirlos al síndrome de muñón largo del conducto cístico.

Disfunción papilar, estenosis papilar, espasmo del esfínter de oddi y discinesia biliar

Todas estas alteraciones pueden producir síntomas de cólico biliar acompañados por signos de obstrucción biliar intermitente y recidivante. Se considera que la estenosis papilar se debe a inflamación aguda o crónica de la ampolla de Vater o a hiperplasia glandular del segmento papilar. Se han propuesto cinco criterios para definir la estenosis papilar: 1) dolor abdominal alto, generalmente en hipocondrio derecho o epigastrio; 2) pruebas hepáticas anormales; 3) dilatación de la vía biliar principal en el estudio con colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (ERCP); 4) retraso (>45 min) en el vaciamiento del material de contraste del conducto biliar, y 5) incremento de la presión basal del esfínter de Oddi, dato cuya importancia puede ser escasa. Una buena alternativa a la ERCP es la colangiografía con resonancia magnética (*magnetic resonance cholangiography*, MRC), en especial si la ERCP o la manometría biliar no están disponibles o son de difícil realización. En pacientes con estenosis papilar, la gammagrafía hepatobiliar cuantitativa ha puesto de manifiesto un retraso del tránsito desde el conducto biliar principal hasta el intestino, dilatación ductal y alteraciones del perfil temporal de la actividad dinámica. Esta técnica puede utilizarse también antes y después de la esfinterotomía para comprobar la mejora del vaciamiento biliar. El tratamiento consiste en esfinteroplastia endoscópica o quirúrgica para garantizar la completa permeabilidad de las porciones distales de los conductos biliar y pancreático. Cuantos más criterios de los previamente expuestos estén presentes, tanto mayor es la probabilidad de que un paciente tenga un grado de estenosis papilar que justifique su corrección. Los factores que generalmente se consideran como indicaciones para la esfinterotomía son: 1) duración prolongada de los síntomas; 2) falta de respuesta al tratamiento sintomático; 3) existencia de limitaciones graves, y 4) que el paciente la prefiera a la cirugía (siempre que comprendan claramente los riesgos de uno y otro métodos).

Los criterios para diagnosticar discinesia del esfínter de Oddi son aún más controvertidos que los de la estenosis papilar. Los posibles mecanismos son espasmo del esfínter, desnervación sensitiva que origina hipertonía, y alteraciones en la secuencia o la frecuencia de las ondas de contracción esfinteriana. Cuando un estudio exhaustivo no ha logrado detectar otras causas del dolor, y los datos colangiográficos y manométricos sugieren un diagnóstico de discinesia biliar, se ha propuesto

el tratamiento médico con nitritos o anticolinérgicos para inducir la relajación farmacológica del esfínter. La esfinterotomía endoscópica o la esfinteroplastia quirúrgica puede estar indicada en los pacientes que no respondan a un intento de tratamiento médico de dos o tres meses, en especial si las presiones basales del esfínter de Oddi están elevadas. Esta técnica se ha convertido en un procedimiento ampliamente aceptado para extraer cálculos de la vía biliar y para tratar otros problemas biliares y pancreáticos. En la esfinterotomía biliar endoscópica (*endoscopic biliary sphincterotomy*, EBS) se identificaron cuatro signos básicos: 1) la disfunción del esfínter de Oddi se acompañó de un incremento en las complicaciones, en particular pancreatitis; 2) la pancreatitis fue más frecuente en los pacientes jóvenes; 3) las dificultades para canalizar la vía biliar y la esfinterotomía "precorte" fueron importantes factores de riesgo de complicaciones relacionados con la técnica, y 4) la experiencia con la técnica demostró ser otro factor importante; los endoscopistas que realizan más de una intervención por semana tuvieron una tasa de complicaciones más baja que los que realizaban la técnica con menos frecuencia.

Diarrea y gastritis inducidas por sales biliares

Los pacientes sometidos a colecistectomía pueden presentar signos y síntomas de gastritis que se han atribuido a reflujo duodenogástrico de la bilis. Sin embargo, no existen datos seguros de que aumente la incidencia de gastritis biliar con la extirpación quirúrgica de la vesícula. La colecistectomía induce cambios persistentes en el tránsito intestinal, que afectan notablemente los hábitos intestinales. La colecistectomía acorta el tiempo de tránsito intestinal al acelerar el paso del bolo fecal a través del colon, en especial el ascendente, provocando así un incremento de la pérdida fecal de ácidos biliares y un cambio de su composición hacia ácidos biliares secundarios que favorecen la aparición de diarrea. La diarrea que es suficientemente intensa (más de tres deposiciones líquidas por día) se puede clasificar como diarrea poscolecistectomía y se produce en 5 a 10% de los pacientes sometidos a esta intervención de forma programada. El tratamiento con un agente secuestrador de ácidos biliares, como la colestiramina, con frecuencia es eficaz para aliviar la diarrea.

Colecistosis hiperplásicas

La denominación *colecistosis hiperplásicas* se utiliza para definir un grupo de alteraciones de la vesícula caracterizadas por proliferación excesiva de componentes hísticos normales.

La *adenomiomatosis* se caracteriza por proliferación benigna del epitelio de la superficie vesicular, que muestra combinaciones variables de formaciones glanduloides, senos extramurales, estenosis transversales o formación de nódulos fúndicos ("adenoma" o "adenomioma"). En la colecistografía oral pueden apreciarse evaginaciones de la mucosa, denominadas *senos deRokitansky-Aschoff*, junto con aumento de la concentración del medio de contraste. También pueden observarse unos característicos defectos de repleción en puntos.

La *colesterolosis* se caracteriza por el depósito anormal de lípidos, especialmente ésteres de colesterol, dentro de los macrófagos en la lámina propia de la pared vesicular. En su forma difusa

("vejiga en fresa"), la mucosa vesicular tiene color rojo ladrillo salpicado de manchitas lipídicas de color amarillo intenso. La forma localizada muestra "pólipos colesterólicos" únicos o múltiples, que tachonan la pared vesicular. Existen cálculos vesiculares de colesterol casi en la mitad de los casos. Tanto en la adenomiomatosis como en la colesterolosis está indicada la colecistectomía si son sintomáticas o si hay colelitiasis.

La prevalencia de pólipos vesiculares en la población de adultos es de alrededor de 5% y predomina notablemente en varones. Se han observado en un lapso quinquenal pocos cambios significativos en sujetos asintomáticos con pólipos vesiculares menores de 10 mm de diámetro. Se recomienda practicar colecistectomía en enfermos sintomáticos y también en pacientes asintomáticos mayores de 50 años de edad o en aquéllos cuyos pólipos tienen más de 10 mm de diámetro o se acompañan de cálculos o crecimiento de pólipos en la ecografía seriada.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Enfermedades de las vías biliares

Alteraciones congénitas

Atresia e hipoplasia biliar

Las lesiones atrésicas e hipoplásicas de los conductos biliares extrahepáticos y de los intrahepáticos de mayor calibre son las alteraciones biliares con trascendencia clínica más frecuentes en la primera infancia. El cuadro clínico es el de una ictericia obstructiva grave durante el primer mes de vida, con heces pálidas. Si se sospecha atresia de vías biliares con base en los datos clínicos, de estudios de laboratorio e imagenológicos, el diagnóstico se confirma con la exploración quirúrgica y la colangiografía operatoria. Alrededor de 10% de los casos de atresia biliar son susceptibles de tratamiento con coledocoyeyunostomía en Y de Roux, mientras que en el resto se realiza un procedimiento de Kasai (portoenterostomía hepática) en un intento por restablecer parcialmente el flujo biliar. La mayoría de los pacientes, incluso aquéllos en que la anastomosis enterobiliar tuvo éxito, acaban por presentar colangitis crónica, fibrosis hepática extensa e hipertensión portal.

Quistes del colédoco

El conducto colédoco puede presentar una dilatación quística que afecta su porción libre, lo que origina un quiste, o bien su segmento intraduodenal, lo que induce la formación de un divertículo. En esta última situación, el reflujo crónico de jugo pancreático hacia el árbol biliar puede producir inflamación y estenosis de los conductos biliares extrahepáticos, lo que ocasiona colangitis u obstrucción biliar. Dado que el proceso puede ser gradual, alrededor de 50% de los pacientes inician sus síntomas después de los 10 años de edad. El diagnóstico puede hacerse mediante ecografía, CT abdominal, MRC o colangiografía. Sólo la tercera parte de los pacientes muestran la tríada clásica de dolor abdominal, ictericia y masa abdominal. La detección ecográfica de un quiste separado de la vesícula debe sugerir el diagnóstico de quiste de colédoco, que puede confirmarse demostrando la entrada de los conductos biliares extrahepáticos en el seno del quiste. El tratamiento quirúrgico consiste en la extirpación del "quiste" y en el establecimiento de una anastomosis bilioentérica. Los pacientes con quistes del colédoco corren un gran riesgo de padecer ulteriormente un colangiocarcinoma.

Ectasia biliar congénita

La dilatación de los conductos biliares intrahepáticos puede afectar los conductos biliares de mayor

calibre (enfermedad de Caroli), los conductos interlobulillares e intralobulillares (fibrosis hepática congénita), o unos y otros. En la enfermedad de Caroli, las manifestaciones clínicas consisten en colangitis recurrente, formación de abscesos en el seno y alrededor de los conductos afectados y, en ocasiones, formación de cálculos en el interior de los conductos biliares intrahepáticos ectásicos. La ecografía (US), resonancia magnética (MRC) y la tomografía computadorizada (CT) son de gran utilidad diagnóstica para demostrar dilatación quística de los conductos intrahepáticos. Por lo regular se emprende antibioticoterapia inmediata en un intento de limitar la frecuencia y gravedad de las crisis recurrentes de colangitis. Es muy frecuente que el cuadro evolucione hasta cirrosis biliar secundaria con hipertensión portal, obstrucción biliar extrahepática, colangiocarcinoma o episodios recurrentes de sepsis con formación de absceso en el hígado.

Coledocolitiasis

Fisiopatología y manifestaciones clínicas

Alrededor de 10 a 15% de los pacientes con colelitiasis experimentan el paso de cálculos al conducto colédoco. La incidencia de cálculos en éste aumenta con la edad, de modo que hasta 25% de los pacientes geriátricos pueden tener cálculos en el colédoco cuando se realiza la colecistectomía. Tras la colecistectomía quedan cálculos no detectados en la vía biliar en 1a 5% de pacientes. La inmensa mayoría de estos cálculos son de colesterol, que una vez formados en la vesícula emigran a las vías biliares extrahepáticas a través del conducto cístico. Los cálculos primarios que aparecen *de novo* en los conductos por lo común son de pigmento, y se observan en individuos con: 1) parasitismo hepatobiliar o colangitis recurrente crónica; 2) anormalidades congénitas de los conductos biliares (en particular enfermedad de Caroli); 3) dilatación, esclerosis o estenosis de los conductos, o 4) un defecto del gen *MDR3* que disminuye la secreción de fosfolípidos por la bilis. Los cálculos del colédoco pueden permanecer asintomáticos durante años, ser expulsados espontáneamente al duodeno, o con mayor frecuencia, en el cuadro inicial pueden originar cólicos vesiculares o alguna otra complicación.

Complicaciones

Colangitis

La colangitis puede ser aguda o crónica y sus síntomas se deben a la inflamación, que generalmente requiere que exista una obstrucción al menos parcial del flujo de la bilis. En alrededor de 75% de los cultivos de bilis de los pacientes con colangitis aguda se recuperan bacterias al poco tiempo de aparecer los síntomas. La presentación característica de la colangitis aguda consiste en cólico biliar, ictericia y fiebre séptica con escalofríos (tríada de Charcot). Los hemocultivos suelen ser positivos y es típico que haya leucocitosis. La *colangitis aguda no supurativa* es la forma más habitual y puede responder de forma relativamente rápida a las medidas de apoyo y al tratamiento antibiótico. En la *colangitis aguda supurativa*, sin embargo, la presencia de pus a presión en un sistema ductal completamente obstruido origina síntomas de toxicosis grave: estupor, bacteriemia y choque séptico. La respuesta a los antibióticos como tratamiento exclusivo en estas circunstancias

es relativamente escasa; con frecuencia aparecen abscesos hepáticos múltiples y la mortalidad se aproxima al 100%, salvo que mediante endoscopia o cirugía se elimine rápidamente la causa de la obstrucción y se drene la bilis infectada. El tratamiento endoscópico de la colangitis bacteriana es tan eficaz como la intervención quirúrgica. La ERCP con esfinterotomía endoscópica es segura y constituye el procedimiento de primera elección tanto para establecer un diagnóstico definitivo como para proporcionar una terapéutica eficaz.

Ictericia obstructiva

La obstrucción gradual del conducto colédoco a lo largo de semanas o meses suele producir prurito o ictericia como manifestaciones iniciales, sin que existan síntomas de cólico biliar o de colangitis. Puede aparecer ictericia indolora en pacientes con coledocolitiasis, pero esta manifestación es mucho más característica de la obstrucción biliar secundaria a un tumor maligno de la cabeza del páncreas, los conductos biliares o la ampolla de Vater.

En los pacientes cuya obstrucción biliar es secundaria a coledocolitiasis es muy común encontrar colecistitis crónica litiásica asociada, y en esta situación la vesícula biliar es relativamente poco distensible. La ausencia de una vesícula palpable en la mayoría de los pacientes con obstrucción biliar por cálculos en la vía biliar es la base de la *ley de Courvoisier*; esto es, que la presencia de una vesícula palpable y agrandada hace pensar que la obstrucción biliar es secundaria a un tumor maligno más que a una enfermedad litiásica. La obstrucción biliar provoca dilatación progresiva de los conductos biliares intrahepáticos conforme aumenta la presión dentro del árbol biliar. El flujo de la bilis hepática se ve interrumpido y la regurgitación de la bilirrubina conjugada a la sangre produce ictericia asociada con orina oscura (bilirrubinuria) y heces poco pigmentadas (acolia).

Se debe sospechar la existencia de cálculos en el conducto colédoco en todo paciente con colecistitis cuya concentración sérica de bilirrubina rebase los 85.5 μmol/L (5 mg/100 ml). La concentración máxima de bilirrubina no suele superar los 256.5 μmol/L (15 mg/100 ml) en pacientes con coledocolitiasis, salvo que exista una hepatopatía asociada o algún otro trastorno que favorezcan la hiperbilirrubinemia intensa. Concentraciones de bilirrubina sérica de 342 μmol/L (20 mg/100 ml) o mayores deben sugerir la posibilidad de obstrucción neoplásica. La fosfatasa alcalina sérica está elevada casi siempre en la obstrucción biliar. Con frecuencia, el aumento de la fosfatasa alcalina precede a la aparición clínica de la ictericia y puede ser la única anormalidad en los análisis habituales de función hepática. Las transaminasas pueden elevarse de dos a 10 veces, en especial si la obstrucción ha sido de inicio agudo. Después de eliminar el proceso obstructivo, las elevaciones de las aminotransferasas suelen normalizarse de manera rápida, mientras que la concentración sérica de bilirrubina puede tardar de una a dos semanas en llevarlo a cabo. El incremento de la fosfatasa alcalina suele ceder lentamente y se mantiene más tiempo que las tasas elevadas de bilirrubina en suero.

Pancreatitis

Las alteraciones del árbol biliar son los procesos detectados con mayor frecuencia en los pacientes

con pancreatitis aguda no alcohólica. Los signos bioquímicos de inflamación pancreática complican 15% de los casos de colecistitis aguda y 30% de los de coledocolitiasis; el factor común en ambos casos parece ser el paso de cálculos a través del conducto biliopancreático. Se debe sospechar pancreatitis concomitante en pacientes con síntomas de colecistitis en los que hay: 1) dolor de espalda o a la izquierda de la línea abdominal media; 2) vómitos prolongados con íleo paralítico, o 3) derrame pleural, especialmente si es izquierdo. El tratamiento quirúrgico de la litiasis biliar suele acompañarse de la resolución de la pancreatitis.

Cirrosis biliar secundaria

La cirrosis biliar secundaria puede complicar la obstrucción prolongada o intermitente de las vías biliares, haya o no colangitis recurrente. Aunque esta complicación puede apreciarse en pacientes con coledocolitiasis, es más frecuente en casos de obstrucción prolongada por estenosis o neoplasia. Una vez establecida, la cirrosis biliar secundaria puede seguir avanzando aunque se elimine el proceso obstructivo, y su progresión a cirrosis hepática grave puede originar hipertensión portal o insuficiencia hepática y muerte. La obstrucción biliar prolongada puede verse complicada también por déficit clínicamente importantes de las vitaminas liposolubles A, D, E y K.

Diagnóstico y tratamiento

El diagnóstico de la coledocolitiasis suele hacerse mediante colangiografía (cuadro 292-3) ya sea preoperatoria, con ERCP, o intraoperatoria en el curso de la colecistectomía. Hasta 15% de los pacientes sometidos a colecistectomía tienen cálculos en la vía biliar principal. Con la aplicación de la colecistectomía laparoscópica, se está empezando a clarificar el tratamiento de los cálculos en el conducto colédoco en presencia de cálculos vesiculares. El enfoque preferido es la ERCP preoperatoria con papilotomía endoscópica y extracción de los cálculos. Este proceder no sólo elimina los cálculos, sino que define la anatomía del árbol biliar en relación con el conducto cístico. La ERCP está indicada en los pacientes con colelitiasis que presentan alguno de los siguientes factores de riesgo: 1) antecedentes de ictericia o de pancreatitis; 2) alteraciones en las pruebas de función hepática, y 3) signos ecográficos de dilatación de la vía biliar principal o de cálculos en el conducto. Alternativamente, si la colangiografía intraoperatoria muestra cálculos retenidos, puede llevarse a cabo una ERCP posoperatoria. Se espera que vaya disminuyendo la necesidad de practicar una ERCP preoperatoria conforme mejoren las técnicas laparoscópicas.

Cuadro 292-3. Evaluación diagnóstica de los conductos biliares

Ventajas diagnósticas	Limitaciones diagnósticas	Contraindicaciones	Complicaciones	Comentario
ULTRASONOGRAFÍA HEPATOBILIAR				
Método rápido	Gases en intestino	Ninguna	Ninguna	Método inicial más indicado para investigar la posibilidad de obstrucción de vías biliares
Rastreo simultáneo de vesícula, hígado, conductos biliares y páncreas	Obesidad masiva			
Identificación precisa de conductos biliares dilatados	Ascitis			
No sufre menoscabo por ictericia ni embarazo	Bario			
Método que orienta en la obtención de material de biopsia con aguja fina	Obstrucción parcial de conductos biliares			
	Visualización deficiente de la porción distal del colédoco			
TOMOGRAFÍA COMPUTADORIZADA				
Rastreo simultáneo de vesícula, hígado, conductos biliares y páncreas	Caquexia extrema	Embarazo	Reacción al medio yodado de contraste, si se utilizó	Indicado para evaluar masas en hígado o páncreas

Identificación precisa de conductosbiliares dilatados y masas	Artefactos cinéticos			Más indicado para investigar la posibilidad de obstrucción de vías biliares, si las limitaciones diagnósticas impiden la práctica de HBUS
No sufre menoscabo por ictericia, gas, obesidad o ascitis	Íleo adinámico			
Imágenes de alta resolución	Obstrucción parcial de conductos biliares			
Orientación para la toma de material de biopsia con aguja fina				
COLANGIOPANCREATOGRAFÍA POR RESONANCIA MAGNÉTICA				
Modalidad útil para visualizar los conductos de Wirsung y biliares	Es imposible emprender alguna intervención terapéutica	Claustrofobia	Ninguna	
Posee excelente sensibilidad para detectar dilatación y estenosis de conductos biliares y anormalidades intraductales	Alto coste	Algunos metales (hierro)		

Identifica dilatación o estenosis del conducto de Wirsung y estenosis de algunas de sus ramas así como páncreas dividido				
COLANGIOGRAMA TRANSHEPÁTICO PERCUTÁNEO				
Extremadamente útil en casos de dilatación de conductos biliares	Conductos no dilatados o escleróticos	Embarazo	Hemorragia	Indicado cuando está contraindicada o es ineficaz la ERCP
Visualización mejor de la porción superior de vías biliares		Coagulopatía no corregible	Hemobilia	
Obtención de muestras de bilis para estudio citológico o cultivo		Ascitis masiva	Peritonitis biliar	
Drenaje transhepático percutáneo		¿Absceso hepático?	Bacteriemia, sepsis	
COLANGIOPANCREATOGRAMA RETRÓGRADO ENDOSCÓPICO				
Pancreatografía simultánea	Obstrucción gastroduodenal	Embarazo	Pancreatitis	Colangiografía más indicada en casos de:
Visualización mejor de la porción distal de vías biliares	¿Anastomosis biliar-entérica en Y de Roux?	¿Pancreatitis aguda?	Colangitis, sepsis	Ausencia de conductos dilatados
Obtención de bilis o material pancreático para estudio citológico		¿Enfermedad cardiopulmonar grave?	Seudoquiste pancreático infectado	¿Enfermedad de páncreas, ampolla de Vater o zona gastroduodenal?

Esfinterotomía y extracción de cálculos por endoscopia			Perforación (rara)	Operaciones previas en vías biliares
Manometría de vías biliares			Hipoxemia, aspiración	Esfinterotomía endoscópica como posibilidad de tratamiento
ECOGRAFÍA ENDOSCÓPICA				
Es el método más sensible para detectar cálculos en la ampolla de Vater				Se puede utilizar en el embarazo

Nota: HBUS, ecografía hepatobiliar (*hepatobiliary ultrasound*); ERCP, colangiopan- creatografía retrógrada endoscópica. La colangiografía intravenosa es una técnica obsoleta porque no detecta 40% de los cálculos en colédoco y su resolución es muy deficiente incluso con tomografía. Se conocen muy pocas indicaciones de su empleo, en particular ahora que se dispone de otras técnicas colangiográficas.

El uso generalizado de la colecistectomía laparoscópica y de la ERCP ha reducido la incidencia de alteraciones complicadas del árbol biliar y la necesidad de realizar coledocolitotomías, así como de drenar mediante un tubo en T los conductos biliares. La esfinterotomía endoscópica seguida de la salida espontánea o bien de la extracción de los cálculos representa el método de elección en el tratamiento de los pacientes con cálculos en la vía biliar principal, especialmente en los ancianos o en los de alto riesgo.

Traumatismos, estenosis y hemobilia

Las estenosis benignas de los conductos biliares extrahepáticos son consecuencia de traumatismos quirúrgicos en alrededor de 95% de los casos y acontecen en una de cada 500 colecistectomías. Las estenosis pueden manifestarse como pérdida de bilis o formación de abscesos en el posoperatorio inmediato, o como obstrucción biliar o colangitis hasta dos o más años después del traumatismo responsable. El diagnóstico se efectúa mediante colangiografía endoscópica o percutánea. El cepillado endoscópico de las estenosis biliares es un método eficaz para establecer la naturaleza de la lesión y es más fiable que la citología biliar aislada. Cuando se obtiene una citología exfoliativa positiva, el diagnóstico de estenosis neoplásica queda confirmado. Este método cobra especial importancia en pacientes con colangitis esclerosante primaria (*primary sclerosing cholangitis*, PSC), que están predispuestos a padecer colangiocarcinomas. Normalmente, un cirujano experto logra corregir el trastorno mediante una anastomosis entre el conducto y el intestino, aunque las tasas de mortalidad por complicaciones quirúrgicas, colangitis recurrente o cirrosis biliar secundaria son elevadas.

La hemobilia puede ser consecuencia de una lesión traumática o quirúrgica del hígado o de las vías biliares, de la rotura intraductal de un absceso hepático o de un aneurisma de la arteria hepática, de la hemorragia de un tumor biliar o hepático, o de complicaciones mecánicas de coledocolitiasis o de parasitosis hepatobiliares. Procedimientos diagnósticos como biopsia hepática o colangiografía percutánea transhepática, o la inserción transhepática de un catéter de drenaje biliar, pueden producir también hemobilia. Los pacientes presentan a menudo, con la tríada clásica de cólico biliar, ictericia obstructiva y melena, o al menos sangre oculta en las heces. El diagnóstico se basa a veces en los signos colangiográficos de coágulos de sangre en el árbol biliar, pero puede ser necesario confirmarlo mediante una angiografía selectiva. Aunque los casos leves de hemobilia pueden resolverse sin necesidad de intervención quirúrgica, con frecuencia hay que proceder a la ligadura quirúrgica del vaso sangrante.

Compresión extrínseca de las vías biliares

En ocasiones se puede producir una obstrucción biliar parcial o completa como consecuencia de la compresión extrínseca de las vías biliares. La causa más frecuente de esta modalidad de ictericia obstructiva es el carcinoma de la cabeza del páncreas. También puede producirse obstrucción biliar como complicación de una pancreatitis aguda o crónica, o debido a la afección de los ganglios linfáticos del hilio hepático por un linfoma o un carcinoma metastásico. Este último trastorno debe diferenciarse de la colestasis secundaria a la infiltración tumoral masiva del hígado.

Parasitosis hepatobiliares

La infestación del árbol biliar por helmintos adultos o sus huevos puede producir una colangitis piógena crónica recurrente, con o sin abscesos hepáticos múltiples, cálculos biliares u obstrucción biliar. Esta alteración es relativamente rara, pero se observa en habitantes del sur de China y otras zonas del sudeste asiático. Los parásitos más habituales son trematodos, como *Clonorchis sinensis, Opisthorchis viverrini* u *Opisthorchis felineus*, y *Fasciola hepatica.* El árbol biliar puede verse también afectado por la migración intraductal de individuos adultos de *Ascaris lumbricoides* desde el duodeno, o por la rotura dentro de su luz de quistes hidatídicos hepáticos, producidos por variedades de *Echinococcus.* El diagnóstico se realiza mediante colangiografía y por la presencia de los huevos característicos en el análisis de las heces. Cuando hay obstrucción, el tratamiento preferido es la laparotomía bajo cobertura antibiótica, con exploración de la vía biliar principal y un procedimiento de drenaje biliar. Hay que hacer hincapié en que en Oriente también se observa la colangiohepatitis asociada con litiasis pigmentaria, y de hecho es más común que la colangitis secundaria a parasitosis.

Colangitis esclerosante

La colangitis esclerosante primaria o idiopática es un trastorno caracterizado por un proceso progresivo de tipo inflamatorio, esclerosante y obliterante que afecta los conductos biliares extrahepáticos o intrahepáticos. La enfermedad ocurre en 70% de los casos asociada a una enfermedad inflamatoria intestinal, especialmente colitis ulcerosa. También puede asociarse, aunque raras veces, con síndromes de fibroesclerosis multifocal, como la fibrosis retroperitoneal,

mediastínica o periureteral, la tiroiditis de Riedel o el seudotumor de la órbita.

Los pacientes con colangitis esclerosante primaria suelen mostrar síntomas y signos de obstrucción biliar crónica o intermitente, ictericia, prurito, dolor en el hipocondrio derecho o colangitis aguda. En fases tardías pueden aparecer obstrucción biliar completa, cirrosis biliar secundaria, insuficiencia hepática o hipertensión portal con varices sangrantes. El diagnóstico suele realizarse al detectar estenosis multifocales, difusamente distribuidas, con segmentos intermedios de conductos normales o dilatados, lo que produce en la colangiografía un aspecto de rosario (fig. 292-2D). La técnica colangiográfica de elección si se sospecha este trastorno es probablemente la ERCP, puesto que la afección ductal intrahepática puede dificultar la PTC. Una vez establecido el diagnóstico de colangitis esclerosante es necesario investigar la existencia de posibles enfermedades asociadas, en especial de enfermedad inflamatoria intestinal crónica.

En un estudio reciente se describe la historia natural y la evolución de 305 pacientes de origen sueco con colangitis esclerosante primaria; 134 (44%) estaban asintomáticos en el momento del diagnóstico y, como parece lógico, tuvieron una tasa de supervivencia significativamente más alta con una mediana de seguimiento de 63 meses. Los factores independientes predictivos de mal pronóstico fueron edad, concentración de bilirrubina sérica y presencia de cambios histológicos hepáticos. Se encontró un colangiocarcinoma en 24 pacientes (8%). La enfermedad inflamatoria intestinal estaba estrechamente asociada con la colangitis esclerosante primaria y su prevalencia en la población de este estudio fue de 81 por ciento.

La PSC de conductos finos se define por la presencia de colestasis crónica y una imagen histológica hepática compatible con PSC pero con datos normales en el colangiograma. La PSC de conductos finos se detecta en alrededor de 5% de los individuos con PSC y puede representar una etapa más temprana de PSC que conlleva un pronóstico significativamente mejor a largo plazo. Sin embargo, el cuadro puede evolucionar hasta la forma clásica de PSC, hepatopatía terminal o ambas posibilidades, y obligar más adelante a emprender trasplante de hígado.

En individuos con SIDA, por medio de colangiopancreatografía es posible demostrar cambios de muy diversa índole en las vías biliares, así como obstrucción de conductos pancreáticos y a veces pancreatitis (cap. 173). Además, las lesiones en las vías biliares en el SIDA incluyen infección y cambios colangiopancreatográficos semejantes a los de la colangitis esclerosante primaria (PSC). Entre los cambios están: 1) ataque difuso exclusivamente de los conductos biliares intrahepáticos; 2) afección de los conductos intrahepáticos y extrahepáticos por igual; 3) estenosis de la ampolla de Vater; 4) estenosis de la porción intrapancreática del colédoco, y 5) afección del conducto de Wirsung o pancreático. Los microorganismos infecciosos que participan incluyen *Cryptosporidium, Mycobacterium avium-intracellulare,* citomegalovirus, *Microsporidia* e *Isospora*. Además, hasta en 10% de los enfermos se detecta colecistitis acalculosa. La esfinterotomía por ERCP, aunque a veces conlleva algunos riesgos, permite aplacar notablemente el dolor en individuos con estenosis ampollar en el SIDA. La colangitis esclerosante secundaria puede constituir una complicación a largo plazo de coledocolitiasis, colangiocarcinoma, lesión operatoria o traumática de vías biliares o

cuadros inflamatorios contiguos.

Tratamiento

El tratamiento con colestiramina puede ayudar a controlar sintomáticamente el prurito y los antibióticos son útiles si el cuadro clínico se complica con colangitis. Los aportes de vitamina D y de calcio pueden ayudar a prevenir la pérdida de masa ósea que se observa con frecuencia en los pacientes con colestasis crónicas. No se ha demostrado eficacia alguna del tratamiento con glucocorticoides, metotrexato y ciclosporina en la PSC. El UDCA en dosis altas (20 mg/kg) mejora las pruebas séricas de función hepática, pero no se ha demostrado su efecto en la supervivencia. En los casos con obstrucción biliar completa o avanzada (estenosis dominante) pueden estar indicadas la dilatación con balón, la colocación de endoprótesis o, raramente, la intervención quirúrgica. Sólo raras veces está indicada la intervención quirúrgica. Los intentos de realizar una anastomosis bilioentérica o de colocar una endoprótesis de tubo expansible (*stent*) pueden verse complicados por colangitis recurrentes y acelerar, de hecho, el proceso estenosante. El pronóstico es desfavorable, con supervivencia media de nueve a 12 años después de realizado el diagnóstico, sin importar el tratamiento empleado. Hay cuatro variables que predicen la supervivencia en los pacientes con colangitis esclerosante primaria (edad, concentración de bilirrubina sérica, estadio histológico y presencia de esplenomegalia) y que sirven de base para una puntuación que expresa el nivel de riesgo. La colangitis esclerosante primaria es una de las indicaciones más frecuentes de trasplante hepático.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Afdhal NH et al: Mucin-vesicle interaction in model bile: Evidence for vesicle aggregation and fusion before cholesterol crystal formation. Hepatology 22:856, 1995 [PMID: 7657293]

Apstein MD, Carey MC: Pathogenesis of cholesterol gallstones: A parsimonious hypothesis. Eur J Clin Invest 26:343, 1996 [PMID: 8796361]

Berr F et al: 7-Alpha-dehydroxylating bacteria enhance deoxycholic acid input and cholesterol saturation of bile in patients with gallstones. Gastroenterology 111:1611, 1996 [PMID: 8942741]

Berr F et al: Disorders of bile acid metabolism in cholesterol gallstone disease. J Clin Invest 90:589, 1992

Broome U et al: Natural history and outcome in 32 Swedish patients with small duct primary sclerosing cholangitis (PSC). J Hepatol 36:586, 2002 [PMID: 11983440]

Broome U et al: Natural history and prognostic factors in 305 Swedish patients with primary sclerosing cholangitis. Gut 38:610, 1996 [PMID: 8707097]

Carey MC et al: Epidemiology of the American Indians' Burden and its likely genetic origins. Hepatology 36:781, 2002 [PMID: 12297824]

Everson GT: Pregnancy and gallstones. Hepatology 17:160, 1993

Farmar J et al: AIDS-related cholangiopancreatic changes. Abdom Imaging 19:417, 1994

Fort JM et al: Bowel habit after cholecystectomy: Physiologic changes and clinical implications. Gastroenterology 111:617, 1996 [PMID: 8780565]

Freeman ML et al: Complications of endoscopic biliary sphincterotomy. N Engl J Med 335:909, 1996 [PMID: 8782497]

Holzknecht N et al: Breath-hold MR cholangiography using snapshot techniques: A prospective comparison with endoscopic cholangiography. Radiology 206:657, 1998 [PMID: 9494483]

Mac Fayden BV Jr et al: Bile duct injury after laparoscopic cholescystectomy. The United States experience. Surg Endosc 12:315, 1998

Maringhini A et al: Gallstones, gallbladder cancer, and other gastrointestinal malignancies: An epidemiologic study in Rochester, Minnesota. Ann Intern Med 107:30, 1987 [PMID: 3592446]

May GR et al: Efficacy of bile acid therapy for gallstone dissolution: A meta-analysis of randomized trials. Aliment Pharmacol Ther 7:139, 1993 [PMID: 8485266]

Myers RP et al: Gallbladder polyps: Epidemiology, natural history and management. Can J Gastroenterol 16:187, 2002 (Review)

Pauletzki J et al: Gallbladder emptying and gallstone formation: A prospective study on gallstone recurrence. Gastroenterology 111:765, 1996 [PMID: 8780583]

Paumpartner G: Nonsurgical management of gallstone disease, in *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*, 7th ed, M Feldman et al (eds). Philadelphia, Saunders, 2002, 1107–1115

Pullinger CR et al: Human cholesterol 7α-hydroxylase (CYPA1) deficiency has a hypercholesterolemic phenotype. J Clin Invest 110:109, 2002 [PMID: 12093894]

Ransohoff DF, Gracie WA: Treatment of gallstones. Ann Intern Med 119:606, 1993 [PMID: 8363172]

Rosmorduc O et al: MDR3 gene defect in adults with symptomatic intrahepatic and gallbladder cholesterol cholelithiasis. Gastroenterology 120:1459, 2001 [PMID: 11313316]

Sarin SK et al: High familial prevalence of gallstones in the first degree relatives of gallstone patients. Hepatology 22:138, 1995 [PMID: 7601405]

Shiffman M et al: Prophylaxis against gallstone formation with ursodeoxycholic acid in patients. Ann Intern Med 122:999, 1995

Strasberg SM: Cholelithiasis and acute cholecystitis. Baillieres Clin Gastroenterol 22:643, 1997

Trauner M et al: Molecular pathogenesis of cholestasis. N Engl J Med 339:1217, 1998 [PMID: 9780343]

Zacks SL et al: A population-based cohort study comparing laparoscopic cholecystectomy and open cholecystectomy. Ann J Gastroenterol 97:334, 2002 [PMID: 11866270]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical | Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system | The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Consideraciones generales

Las enfermedades inflamatorias del páncreas pueden ser agudas o crónicas. Aunque hay datos suficientes acerca de la frecuencia de la pancreatitis aguda (alrededor de 5 000 casos nuevos al año en Estados Unidos, con tasa de mortalidad aproximada de 10%), el número de pacientes que padecen pancreatitis recidivante aguda o crónica es muy impreciso. Sólo disponemos de un estudio prospectivo sobre la incidencia de la pancreatitis crónica; éste mostró una incidencia de 8.2 casos nuevos por 100 000 habitantes al año y una prevalencia de 26.4 casos por 100 000. Es probable que estas cifras infravaloren considerablemente la incidencia y la prevalencia verdaderas, ya que se ignoró en gran medida la pancreatitis no inducida por alcohol. En necropsias, la prevalencia de la pancreatitis crónica oscila entre 0.04 y 5%. La relativa inaccesibilidad del páncreas a la exploración directa y la falta de especificidad del dolor abdominal asociado a la pancreatitis dificultan el diagnóstico de esta enfermedad, que suele depender del aumento de los valores sanguíneos de amilasa. Muchos pacientes con pancreatitis crónica no presentan tal aumento. Algunos presentan signos y síntomas de insuficiencia pancreática exocrina, lo que permite demostrar de manera objetiva una pancreatopatía. Sin embargo, existe una gran reserva funcional exocrina pancreática. Debe afectarse más de 90% del páncreas para que se manifieste la maldigestión de grasas y proteínas. Incluso la prueba de estimulación con secretina, que es el método más sensible para valorar la función pancreática exocrina, probablemente sólo sea anormal cuando se ha perdido más de 60% de la función. Es mucho más probable que las pruebas indirectas no invasoras de función exocrina pancreática (bentiromida, tripsinógeno sérico) sean anormales en pacientes con enfermedad pancreática manifiesta, esto es, calcificación pancreática, esteatorrea o diabetes mellitus, que en pacientes con enfermedad oculta. Por tanto, se desconoce la cifra de pacientes con disfunción exocrina subclínica (es decir, con una pérdida de función inferior al 90%).

Las manifestaciones clínicas de la pancreatitis aguda, la pancreatitis crónica y la insuficiencia pancreática son variables. Así, los pacientes pueden presentar hipertrigliceridemia, malabsorción de vitamina B_{12}, hipercalcemia, hipocalcemia, hiperglucemia, ascitis, derrames pleurales y dolor abdominal crónico con valores normales de amilasa en sangre. En realidad, si sólo se considera la pancreatitis como posible diagnóstico en presencia de los síntomas clásicos (dolor epigástrico constante e intenso que se extiende a la espalda y aumento de la amilasa sérica), sólo se diagnosticará correctamente una minoría de casos.

Como se señala en el capítulo 294, no sólo las manifestaciones clínicas de la pancreatitis, sino

también sus causas, son muy variadas. Aunque se reconoce que la pancreatitis a menudo es secundaria al abuso de alcohol y a enfermedades de las vías biliares, también puede ser causada por fármacos, traumatismos e infecciones víricas, y puede asociarse a trastornos metabólicos y del tejido conjuntivo. Además, en 30% de los pacientes con pancreatitis aguda y en 25 a 40% de los enfermos con pancreatitis crónica no se determina la causa.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

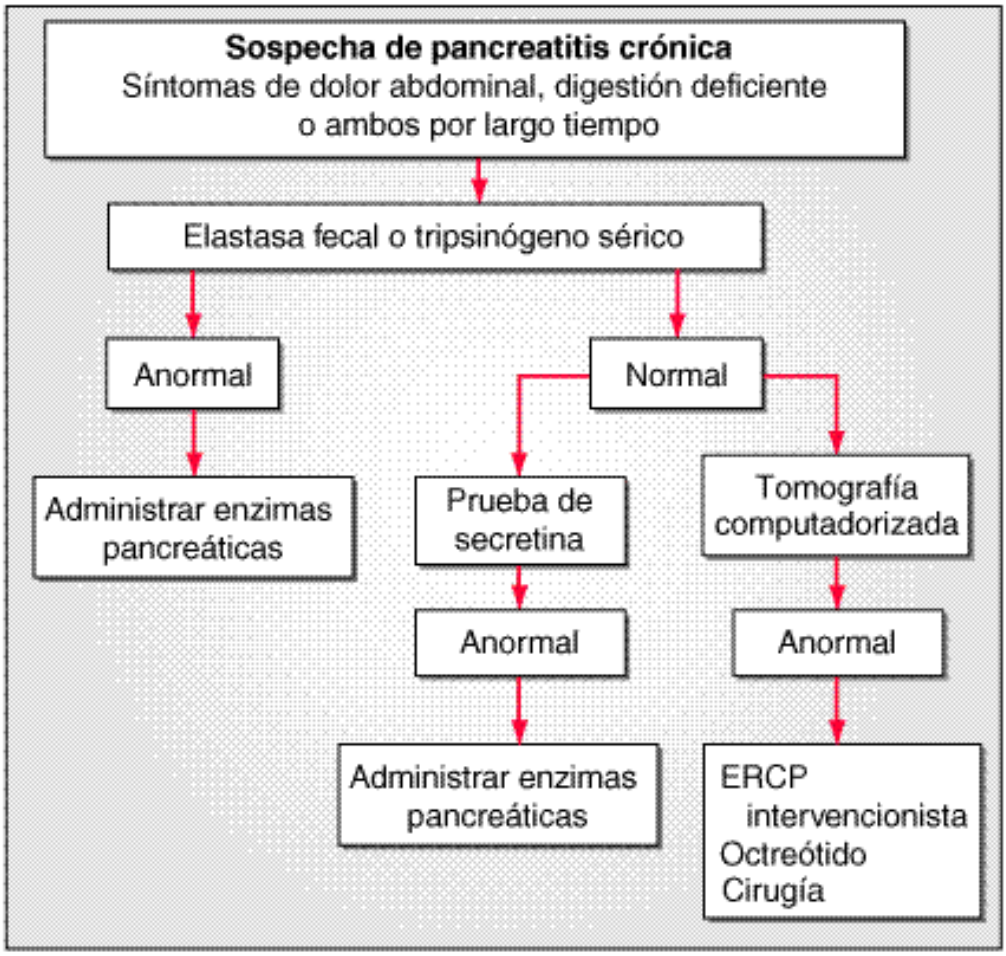
Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Pruebas de utilidad para el diagnóstico de enfermedad pancreática

Diversas pruebas han resultado útiles al evaluar la función pancreática exocrina. En el cuadro 293-1 y la figura 293-1 se presentan ejemplos de pruebas específicas y de su utilidad en el diagnóstico de las pancreatitis aguda y crónica. En la mayor parte de las instituciones, las pruebas de función pancreática se realizan si el diagnóstico de enfermedad pancreática sigue siendo una posibilidad después de que las pruebas no invasoras [ecografía, tomografía computadorizada (CT)] y las pruebas invasoras [colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (*endoscopic retrograde cholangiopancreatography*, ERCP)] son normales o no concluyentes. A este respecto, las pruebas que emplean la estimulación *directa* del páncreas son las más sensibles.

FIGURA 293-1.



Esquema para el estudio y tratamiento del individuo en quien se sospecha pancreatitis crónica. Otras de las alternativas diagnósticas adecuadas son ultrasonografía endoscópica (EUS) y colangiopancreatografía por resonancia magnética (MRCP).

Cuadro 293-1. Métodos útiles para diagnosticar pancreatitis aguda y crónica y tumores pancreáticos

Método	Principio	Comentario
ENZIMAS PANCREÁTICAS EN LÍQUIDOS CORPORALES		
Amilasa		
1. Suero	La inflamación del páncreas hace que aumenten los valores de enzimas pancreáticas	Método sencillo; puede generar 20 a 40% de resultados negativos y positivos falsos; fiable si los resultados de la prueba son tres veces mayores que el límite superior de lo normal
2. Orina	En la pancreatitis aguda aumenta la eliminación de amilasa por riñones	Puede ser anormal incluso si los valores séricos son normales; genera resultados negativos y positivos falsos
3. Líquido ascítico	La lesión de la glándula o del conducto de Wirsung hace que aumente la concentración de amilasa	Permite definir el diagnóstico de pancreatitis; en caso de obstrucción intestinal surgen resultados positivos falsos
4. Líquido pleural	En la pancreatitis hay derrame pleural exudativo	Resultados positivos falsos con el carcinoma de pulmón y la perforación esofágica
5. Isoenzimas	El valor de isoamilasas P aumenta desde el páncreas; las isoamilasas S provienen de otras fuentes	Resultados más específicos que la amilasa sérica total para el diagnóstico de pancreatitis aguda; útil para identificar causas extrapancreáticas de hiperamilasemia
Lipasa sérica	La inflamación del páncreas hace que aumenten los valores de la enzima	Los nuevos métodos han simplificado enormemente la cuantificación; es positiva en 70 a 85% de los casos

Tripsinógeno sérico	La inflamación del páncreas hace que aumenten los valores de la enzima	*Incremento* en la pancreatitis aguda; *decremento* en la pancreatitis crónica *con* esteatorrea; datos normales en pancreatitis crónica *sin* esteatorrea y en la esteatorrea con función pancreática normal
ESTUDIOS ANATOMOHISTOLÓGICOS DEL PÁNCREAS		
Métodos radiológicos y con radionúclidos		
1. Radiografías simples de abdomen	Anormal en pancreatitis aguda y crónica	Método sencillo; resultados normales en más de 50% de los casos de pancreatitis aguda y crónica
2. Serie gastroduodenal	Engrosamiento anormal de los pliegues duodenales; el desplazamiento del estómago o el ensanchamiento de la curvatura duodenal sugieren la presencia de una masa en el páncreas (inflamatoria, neoplásica o quística)	Método sencillo; frecuentemente normal; ha sido rebasado en gran medida por US y CT
3. Ultrasonografía (US)	Puede aportar datos de edema, inflamación, calcificación, seudoquistes y masas patológicas	Método sencillo, no invasor; es factible hacer estudios seriados; útil en el diagnóstico de seudoquiste
4. Tomografía computadorizada	Permite la visualización detallada del páncreas y estructuras vecinas	Útil en el diagnóstico de calcificación pancreática, dilatación de los conductos del páncreas y tumores de la glándula; con él no se puede diferenciar entre las masas inflamatorias y las neoplásicas
5. Angiografía selectiva	Permite identificar neoplasias del páncreas: 1) al "rodear" el tumor las ramas del tronco celíaco o la mesentérica superior o 2) al "penetrar" el medio de contraste en el tumor; desplazamiento de vasos por el tumor	Su práctica está indicada: 1) en casos de sospecha de tumores de células insulares y 2) antes de la ablación pancreática o duodenal; muchos signos fiables indican la presencia de cáncer no extirpable del páncreas

6. Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (ERCP)	La canulación del conducto de Wirsung y el colédoco permite visualizar la porción ductal del sistema pancreático-biliar	Aporta datos diagnósticos en 60 a 85% de los casos; es difícil a veces diferenciar entre la pancreatitis crónica y el carcinoma de páncreas
7. Ultrasonografía endoscópica (EUS)	El transductor de alta frecuencia utilizado en la EUS produce imágenes de muy alta resolución y señala los cambios en el conducto de Wirsung y el parénquima en mayor detalle	No se ha definido con precisión la utilidad exacta de la EUS en comparación con ERCP y CT; están en estudio su sensibilidad y especificidad
8. Colangiopancreatografía por resonancia magnética	La técnica tridimensional se ha utilizado para producir imágenes muy satisfactorias del conducto de Wirsung por una técnica no invasora	Puede utilizarse para valorar enfermos que se considera presentan riesgos elevados para la práctica de ERCP, como los ancianos; puede sustituir a esta última técnica como método diagnóstico, aunque se necesitan más estudios comparativos a gran escala
Toma de muestra de páncreas para biopsia, guiada por US o CT	Obtención de fragmentos de biopsia por vía percutánea con aguja fina y localización de lesiones por US	Es alto el índice de confirmación diagnóstica; con su práctica se evita la laparotomía; se necesita capacidad técnica especial
PRUEBAS DE FUNCIÓN EXOCRINA DEL PÁNCREAS		
Estimulación directa del páncreas con análisis del contenido duodenal		
1. Prueba de secretina-pancreozimina (CCK)	La secretina hace que se genere un mayor volumen de jugo pancreático y HCO_3 −; la CCK hace que aumente la secreción de enzimas pancreáticas; la respuesta secretoria del páncreas depende de la masa funcional de tejido pancreático	Método lo suficientemente sensible para detectar enfermedad oculta; incluye intubación duodenal y fluoroscopia; no hay una definición precisa de la respuesta enzimática normal. Hay superposición de datos con la pancreatitis crónica; gran capacidad de reserva secretoria del páncreas
Medición de productos de digestión intraluminal		

1. Estudio microscópico de heces en busca de fibras de carne y grasas no digeridas	La ausencia de enzimas proteolíticas y lipolíticas vuelve deficiente la digestión de fibras de carnes y triglicéridos	Método sencillo y fiable; no posee la sensibilidad suficiente para detectar casos menos graves de insuficiencia pancreática
2. Estimación cuantitativa de grasas en las heces	La ausencia de enzimas lipolíticas torna deficiente la digestión de las grasas	Métodos de referencia y fiable para definir la intensidad de la malabsorción; no diferencia entre digestión y absorción deficientes
3. Nitrógeno en heces	La ausencia de enzimas proteolíticas torna incompleta la digestión de proteínas, con lo que aumenta el nitrógeno en las heces	No diferencia entre digestión y absorción deficientes; escasa sensibilidad
Medición de enzimas pancreáticas en heces		
1. Elastasa	Secreción pancreática de enzimas proteolíticas	Especificidad excelente; sensibilidad similar a la del tripsinógeno sérico
Métodos diversos		
1. Método de Schilling con doble marca	Se administran juntos factor intrínseco-[^{57}CO]cobalamina y proteína R Hog-[^{58}CO] cobalamina. Las proteasas son necesarias para desdoblar la proteína R, por lo cual la proporción de cobalamina marcada que se excreta en la orina constituye un índice de la disfunción exocrina	Método lento y costoso

Enzimas pancreáticas en líquidos corporales

La concentración sérica de amilasa se usa ampliamente como prueba de detección sistemática para la pancreatitis aguda en el paciente con dolor abdominal agudo o dolor de espalda. Un valor superior a 65 U/L hará cuestionable una pancreatitis aguda; concentraciones mayores de 130 U/L hacen más probable el diagnóstico, y valores tres veces mayores de lo normal lo establecen, siempre que se haya excluido previamente una perforación o un infarto intestinal. En la pancreatitis aguda, la amilasa sérica suele aumentar en las primeras 24 h del proceso, y permanece elevada durante uno a tres días. Las cifras retornan a la normalidad en tres a cinco días, salvo en el caso de que exista necrosis pancreática extensa, obstrucción incompleta de los conductos o formación de un

seudoquiste. Alrededor de 85% de los pacientes con pancreatitis aguda presentan un aumento de la amilasa sérica. No obstante, puede haber valores normales si: 1) se retrasa (de dos a cinco días) la obtención de muestras de sangre; 2) el trastorno subyacente es una pancreatitis crónica en vez de una pancreatitis aguda, y 3) hay hipertrigliceridemia. Se ha observado que los pacientes con hipertrigliceridemia y pancreatitis comprobada presentan valores falsamente bajos de amilasa y de actividad de lipasa.

La amilasa sérica suele aumentar en otros procesos (cuadro 293-2), en parte porque la enzima se encuentra en muchos órganos además del páncreas (glándulas salivales, hígado, intestino delgado, riñón, trompa de Falopio) y en parte porque puede ser producida por diversos tumores (carcinoma de pulmón, esófago, mama y ovario). A este respecto, resulta útil recurrir a un análisis del tripsinógeno sérico (realizado por varios laboratorios comerciales). Dado que esta enzima es secretada específicamente por el páncreas, un valor de tripsinógeno sérico normal en un paciente con elevación mínima de la amilasa sérica prácticamente excluye la pancreatitis aguda. Las mediciones de la amilasa urinaria, incluida la tasa de aclaramiento de amilasa-creatinina, no superan en sensibilidad ni en especificidad la determinación de los valores sanguíneos de amilasa.

Cuadro 293-2. Causas de hiperamilasemia e hiperamilasuria

ENFERMEDADES PANCREÁTICAS
I. Pancreatitis
A. Aguda
B. Crónica: obstrucción ductal
C. Complicaciones de la pancreatitis
1. Seudoquiste pancreático
2. Ascitis pancreatógena
3. Absceso pancreático
4. Necrosis pancreática
II. Traumatismo pancreático
III. Carcinoma de páncreas
TRASTORNOS NO PANCREÁTICOS
I. Insuficiencia renal
II. Lesiones de las glándulas salivales
A. Paperas
B. Cálculo
C. Sialadenitis por radiación
D. Cirugía maxilofacial
III. Hiperamilasemia "tumoral"

A. Carcinoma de pulmón
B. Carcinoma de esófago
C. Carcinoma de mama o de ovario
IV. Macroamilasemia
V. Quemaduras
VI. Cetoacidosis diabética
VII. Embarazo
VIII. Trasplante renal
IX. Traumatismo cerebral
X. Fármacos: morfina
OTROS TRASTORNOS ABDOMINALES
I. Enfermedad de vías biliares: colecistitis, coledocolitiasis
II. Enfermedad intraabdominal
A. Úlcera péptica perforada o penetrante
B. Obstrucción o infarto intestinales
C. Rotura de embarazo ectópico
D. Peritonitis
E. Aneurisma aórtico
F. Hepatopatía crónica
G. Hiperamilasemia posoperatoria

La elevación de la amilasa en el líquido ascítico ocurre en la pancreatitis aguda y en: 1) la ascitis pancreatógena producida por rotura del conducto pancreático principal o un seudoquiste con escape del contenido, y 2) otros trastornos abdominales que simulan pancreatitis (p. ej., obstrucción intestinal, infarto intestinal y úlcera péptica perforada). Se produce un aumento de la amilasa en el líquido pleural en casos de pancreatitis aguda, pancreatitis crónica, carcinoma de pulmón y perforación esofágica.

La lipasa puede ser ahora la enzima más indicada para establecer un diagnóstico de pancreatitis aguda. Los avances en los sustratos y la tecnología ofrecen al médico mejores opciones, en especial cuando se recurre a un análisis turbidométrico. Los nuevos análisis de lipasa utilizan colipasa como cofactor y están totalmente automatizados.

El análisis de tripsinógeno (o de inmunorreactividad de tipo tripsina) presenta una ventaja teórica sobre los análisis de amilasa y lipasa por el hecho de que el páncreas es el único órgano que contiene esta enzima. Esta prueba parece ser útil en el diagnóstico tanto de la pancreatitis aguda como de la crónica. La sensibilidad y la especificidad son comparables a las determinaciones de amilasa y lipasa. Dado que el tripsinógeno también se excreta por el riñón, se encuentran cifras

elevadas en la insuficiencia renal, al igual que sucede con la amilasa y la lipasa séricas. *Ninguna prueba sanguínea aislada es fiable para el diagnóstico de pancreatitis aguda en los pacientes con insuficiencia renal.* Determinar si un paciente con insuficiencia renal y dolor abdominal tiene pancreatitis continúa siendo un problema clínico difícil. Un estudio reciente comprobó que en pacientes con disfunción renal, la concentración sérica de amilasa se elevaba sólo cuando el aclaramiento de creatinina era inferior a 50 ml/min. En tales pacientes, la concentración sérica de amilasa era invariablemente menor de 500 UI/L en ausencia de pruebas objetivas de pancreatitis aguda. En ese estudio, las concentraciones séricas de lipasa y tripsina discurrían paralelas a los valores de amilasa sérica.

Un estudio reciente evaluó la sensibilidad y la especificidad de cinco análisis utilizados para diagnosticar pancreatitis aguda: dos análisis de amilasa, uno de lipasa, uno de inmunorreactividad de tipo tripsina (*trypsin-like immunoreactivity*, TLI) y uno de isoamilasa pancreática. Los datos obtenidos: 1) demuestran que si se utiliza el mejor valor discriminatorio, todos estos análisis tienen especificidades similares, y 2) sugieren que la amilasa sérica total es un indicador de pancreatitis aguda tan adecuado como los demás. Sin embargo, muchos de estos estudios presentan el problema de que la identificación y el diagnóstico de la pancreatitis aguda se basan en detectar un aumento de la amilasa sérica. La cuestión reside en si es posible demostrar que el resultado de cualquier prueba diagnóstica es superior al valor de amilasa sérica total cuando se requiere que exista hiperamilasemia para el diagnóstico. En otros estudios, cuando se ha necesitado una confirmación "objetiva" del diagnóstico clínico de pancreatitis (con ecografía, CT, laparotomía), la sensibilidad de la amilasa sérica ha tenido el reducido valor de 68%. Teniendo en cuenta estas limitaciones, las pruebas de detección que se recomiendan en la pancreatitis aguda son la *amilasa sérica total* y la *lipasa sérica.* Los valores de amilasa mayores del triple de lo normal son sumamente específicos.

Estudios relacionados con la estructura del páncreas

Pruebas radiológicas

Las radiografías simples de abdomen proporcionan información útil en 30 a 50% de los pacientes con pancreatitis aguda. Las alteraciones más frecuentes son: 1) íleo localizado que suele afectar el yeyuno ("asa centinela"); 2)íleo generalizado con niveles hidroaéreos; 3) "signo del colon interrumpido", que se debe a la distensión aislada del colon transverso; 4) distensión duodenal con niveles hidroaéreos, y 5) una masa que con frecuencia es un seudoquiste. En la pancreatitis crónica, un signo radiográfico importante es la calcificación pancreática, que de manera característica se localiza adyacente o superpuesta a la segunda vértebra lumbar (fig. 294-3 *A).*

Las *radiografías de la porción superior del tubo digestivo* pueden revelar el desplazamiento del estómago por la masa retroperitoneal (fig. 294-2A) o el ensanchamiento y borramiento del marco duodenal, que también sugiere la presencia de una masa pancreática de carácter inflamatorio, quístico o neoplásico. Sin embargo, se ha visto desplazada en gran medida por la ecografía.

La *ecografía* puede aportar información importante en casos de pancreatitis aguda, pancreatitis crónica, calcificación pancreática, seudoquiste y carcinoma de páncreas. Las imágenes ecográficas pueden indicar la presencia de edema, inflamación y calcificación (no tan evidente en las radiografías simples de abdomen), así como de seudoquistes, masas y cálculos biliares (figs. 294-2B y 294-3B). En la pancreatitis aguda existe un agrandamiento característico del páncreas. En el seudoquiste pancreático, el aspecto habitual es el de una acumulación de líquido redonda, lisa y que no produce eco. El carcinoma de páncreas distorsiona los puntos de referencia habituales y las masas mayores de 3 cm suelen detectarse como lesiones sólidas, localizadas y anecoicas. La ecografía suele ser el procedimiento inicial en la mayoría de los pacientes en quienes se sospecha enfermedad pancreática. No obstante, la obesidad, el exceso de gas intestinal y la realización reciente de exploraciones con bario interfieren en los ultrasonidos.

La CT es el mejor método de diagnóstico por imagen para la evaluación inicial de un posible trastorno pancreático crónico y de las complicaciones de la pancreatitis aguda y crónica. Es especialmente útil para detectar tumores pancreáticos, lesiones de contenido líquido como seudoquistes y abscesos, y depósitos de calcio (figs. 294-3C y 294-4A). La mayoría de las lesiones se caracterizan por: 1) aumento de tamaño de la silueta pancreática; 2) distorsión del contorno pancreático, y 3) lesiones de contenido líquido con coeficientes de atenuación distintos de los del páncreas normal. Sin embargo, a veces es difícil distinguir las lesiones inflamatorias de las neoplásicas. Se pueden utilizar medios de contraste hidrosolubles para opacificar el estómago y el duodeno durante las CT, con lo cual se logra una mejor delimitación de los diversos órganos y posibles masas. Las CT dinámicas (con administración intravenosa rápida de material de contraste) son útiles para determinar el grado de necrosis pancreática y para predecir la morbilidad y la mortalidad. La CT espiral (helicoidal) proporciona imágenes de gran definición con mucha mayor rapidez y elimina en esencia el artefacto provocado por el movimiento del paciente (fig. 294-2D).

La *ecografía endoscópica* (*endoscopic ultrasonography*, EUS) proporciona imágenes de alta resolución del parénquima y el conducto pancreático mediante un transductor fijo a un endoscopio que puede colocarse directamente encima de la superficie del páncreas a través del estómago o el duodeno. La EUS ha sustituido a la ERCP con fines diagnósticos en muchos centros. La EUS permite al médico obtener información del conducto de Wirsung y del parénquima pancreático y no se acompaña de complicaciones, a diferencia de la cifra de 5 a 20% de pancreatitis observada después de practicar ERCP. La EUS también es muy útil para detectar cálculos en el colédoco. Con ella es posible obtener fragmento de biopsia de masas pancreáticas y también realizar bloqueos de nervios. Las figuras 294-2A-C ilustran la utilidad de la EUS para demostrar calcificación y seudoquistes de páncreas y la dilatación del conducto de Wirsung. Aunque los criterios para valorar las alteraciones de la enfermedad pancreática grave en la EUS están establecidos, la sensibilidad y especificidad reales de esta técnica todavía no se han determinado. En particular, no está claro que la EUS pueda detectar enfermedad pancreática precoz, antes de que aparezcan las alteraciones en las pruebas radiológicas convencionales, como la ecografía o la CT. Todavía no se ha definido el

lugar exacto de la EUS frente a la ERCP o la tomografía computadorizada.

La *colangiopancreatografía por resonancia magnética* (*magnetic resonance cholangiopancreatography*, MRCP) está siendo utilizada para visualizar los conductos biliar y pancreático. Se están empleando técnicas de interrupción de la respiración y de eco de espín turbo en tres dimensiones para producir excelentes imágenes. El conducto pancreático principal y el colédoco se visualizan bien, pero queda pendiente el aspecto de si puede detectar consistentemente alteraciones en los conductos secundarios. La MRCP puede ser especialmente útil para evaluar el conducto pancreático en pacientes de alto riesgo, como los ancianos, dado que es una técnica no invasora.

Tanto la EUS como la MRCP pueden reemplazar a la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (ERCP) en algunos pacientes. A medida que estas técnicas se vayan refinando, bien pueden convertirse a futuro en las pruebas diagnósticas de elección para valorar el conducto pancreático. Sin embargo, la ERCP todavía es necesaria para llevar a cabo el tratamiento de las lesiones de la vía biliar y el conducto pancreático.

El *cateterismo selectivo* de la arteria celíaca y de la mesentérica superior, combinado con el cateterismo supraselectivo de otros vasos, como las arterias hepática, esplénica y gastroduodenal, permite visualizar el páncreas y detectar neoplasias y seudoquistes pancreáticos. Las neoplasias del páncreas se identifican como una masa que rodea los vasos sanguíneos (fig. 294-1D). Los tumores pancreáticos productores de hormonas tienen una tendencia particular a presentar un aumento de la vascularización y la tinción tumoral. En muchos pacientes con carcinoma pancreático se observan alteraciones angiográficas, infrecuentes en los enfermos sin pancreatopatía. La angiografía complementa a la ecografía y a la ERCP en los casos de posible lesión pancreática, y se puede llevar a cabo cuando la ERCP fracasa o no establece el diagnóstico.

La ERCP suele aportar información útil sobre el estado de los conductos pancreáticos y, por tanto, sirve de ayuda en el diagnóstico diferencial de las enfermedades pancreáticas (figs. 294-1C, 294-3D y 294-4B). El carcinoma de páncreas se caracteriza por estenosis u obstrucción del conducto pancreático o del colédoco; ambos suelen presentar alteraciones. En la pancreatitis crónica, las alteraciones de la ERCP son: 1) estrechamiento de la luz; 2) irregularidades en los conductos con estenosis, dilatación, saculación y ectasia, y 3) obstrucción del conducto pancreático por depósitos de calcio. La presencia de estenosis e irregularidad de los conductos puede dificultar la diferenciación entre pancreatitis crónica y carcinoma. Es importante tener en cuenta que los cambios de la ERCP interpretados como indicativos de pancreatitis crónica pueden deberse en realidad a los efectos del envejecimiento sobre el conducto pancreático o al hecho de que el procedimiento se llevó a cabo pasadas varias semanas de un episodio de pancreatitis aguda. Aunque el envejecimiento puede causar alteraciones ductales llamativas, no modifica los resultados de las pruebas de función pancreática (es decir, la prueba de la secretina). En 25 a 75% de los pacientes se ha descrito un aumento de los valores de amilasa sérica o de amilasa urinaria después de la ERCP, pero la pancreatitis clínica es poco frecuente. Si no se encuentra una lesión en los

conductos biliares o pancreáticos en un paciente con episodios repetidos de pancreatitis aguda, pueden estar indicados los estudios manométricos del esfínter de Oddi. Sin embargo, tales estudios aumentan el riesgo de pancreatitis aguda pos-ERCP/manometría. Este tipo de pancreatitis es más frecuente en los pacientes con el conducto pancreático no dilatado.

Biopsia pancreática con guía radiológica

La biopsia por aspiración percutánea de una masa pancreática suele distinguir un proceso inflamatorio de una neoplasia pancreática.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Pruebas de función pancreática exocrina

Las pruebas de función pancreática (cuadro 293-1) se pueden dividir en las siguientes categorías:

1. *Estimulación directa del páncreas* mediante administración intravenosa de secretina o secretina más colecistocinina (*cholecystokinin*, CCK), colectando y midiendo el contenido duodenal.
2. Estudio de los *productos intraluminales de la digestión*, como las fibras musculares sin digerir, la grasa en las heces y el nitrógeno fecal.
3. *Medición de enzimas pancreáticas en las heces*, como la elastasa.

La prueba de la secretina, utilizada para detectar enfermedades pancreáticas difusas, se basa en el principio fisiológico de que la respuesta secretoria pancreática es directamente proporcional a la masa funcional de tejido pancreático. En la determinación ordinaria, se administra secretina por vía intravenosa en dosis de 1 U clínica (*clinic unit*, CU)/kg, bien en bolo, bien en inyección continua. Es claro que los resultados variarán según el preparado, la dosis, el modo de administración y la completitud con que se colecta el contenido duodenal. Los valores normales de la prueba ordinaria son: 1) volumen producido >2 ml/kg/h; 2) concentración de bicarbonato (HCO_3^-) >80 meq/L, y 3) bicarbonato producido >10 meq/L en 1 h. La medición más reproducible con el mayor nivel de discriminación entre sujetos normales y pacientes con pancreatitis crónica parece ser la concentración máxima de bicarbonato.

La *prueba combinada de secretina con CCK* permite medir amilasa, lipasa, tripsina y quimotripsina pancreáticas. Aunque existe superposición en las distribuciones de la producción de enzimas en sujetos normales y en pacientes con pancreatitis crónica en respuesta a esta prueba, un decremento notable de la producción de enzimas sugiere una lesión avanzada y la destrucción de las células acinares. En la insuficiencia pancreática exocrina manifiesta suele haber decremento global de la concentración de HCO_3^- y de la producción de varias enzimas. Sin embargo, con menores grados de lesión pancreática puede haber disociación entre la concentración de HCO_3^- y la producción de enzimas. Puede existir también disociación entre los resultados de la prueba de la secretina y otras pruebas de función absortiva. Por ejemplo, los pacientes con pancreatitis crónica suelen tener una producción anormalmente baja de HCO_3^- después de la secretina, pero conservan normal la excreción de grasa fecal. Por tanto, la prueba de la secretina mide la capacidad secretoria del epitelio de los conductos, mientras que la excreción de grasa fecal refleja indirectamente la

actividad lipolítica intraluminal. La esteatorrea no aparece sino hasta que las concentraciones intraluminales de lipasa disminuyen considerablemente, lo que subraya el hecho de que sólo son necesarias pequeñas cantidades de enzimas para las actividades digestivas intraluminales. Una prueba de secretina anormal sólo indica que existe una lesión pancreática crónica; no siempre logrará distinguir entre pancreatitis crónica y carcinoma de páncreas.

Otra prueba de la función pancreática exocrina es la *prueba de la bentiromida*, que proporciona una medición indirecta de dicha función y refleja la actividad intraluminal de la quimotripsina. Esta prueba tiene una excelente especificidad, pero no es muy sensible. Ya no está disponible para su uso clínico en Estados Unidos.

La *concentración sérica de tripsinógeno*, que se determina por radioinmunoanálisis, también tiene gran especificidad, pero poca sensibilidad. Consiste en una prueba sanguínea simple que puede detectar una lesión grave del páncreas exocrino. Los valores normales están entre 28 y 58 ng/ml, y cualquier valor por debajo de 20 ng/ml refleja esteatorrea pancreática.

La medición de los *productos intraluminales de la digestión*, es decir, las fibras musculares no digeridas, la grasa en las heces y el nitrógeno fecal, se estudia en el capítulo 275. La cantidad de elastasa en heces refleja la producción pancreática de esta enzima proteolítica. En pacientes con pancreatitis crónica y fibrosis quística se ha descrito decremento de la actividad de la elastasa en las heces. → ***En los capítulos 275 y 294 también se describen las pruebas útiles en el diagnóstico de la insuficiencia pancreática exocrina y en el diagnóstico diferencial de la malabsorción.***

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Aspectos bioquímicos y fisiológicos de la secreción pancreática exocrina

Consideraciones generales

El páncreas secreta 1 500 a 3 000 ml de líquido isoosmótico alcalino (pH >8) al día, con cerca de 20 enzimas y cimógenos. Las secreciones pancreáticas proporcionan las enzimas necesarias para la mayor parte de la actividad digestiva del aparato digestivo y aportan un pH óptimo para la función de estas enzimas.

Regulación de la secreción pancreática

La función exocrina del páncreas recibe influencias de los sistemas hormonal y nervioso en íntima interacción. El *ácido estomacal* es el estímulo para la liberación de secretina, que a su vez estimula la secreción de jugo pancreático que posee en abundancia agua y electrólitos. La liberación de colecistocinina (*cholecystokinin*, CCK) del duodeno y el yeyuno es activada en gran medida por ácidos grasos de cadena larga, algunos aminoácidos esenciales (triptófano, fenilalanina, valina, metionina) y el propio ácido estomacal. La CCK desencadena en el páncreas una secreción en que abundan las enzimas. El *sistema nervioso parasimpático* (a través del nervio vago) ejerce un control significativo sobre la secreción pancreática. La secreción provocada por la secretina y la CCK depende de funciones permisivas de vías vagales aferentes y eferentes. Esto es en especial cierto en el caso de la secreción enzimática, mientras que la secreción de agua y bicarbonato depende en gran medida de los efectos hormonales de la secretina y la CCK. Además, la estimulación vagal libera péptido intestinal vasoactivo (*vasoactive intestinal peptide*, VIP), un agonista de la secretina. Las sales biliares también estimulan la secreción pancreática, integrando de esta forma las funciones de las vías biliares, el páncreas y el intestino delgado.

La secreción exocrina del páncreas recibe la influencia de neuropéptidos inhibidores como somatostatina, polipéptido pancreático, péptido YY, neuropéptido Y, encefalina, pancreastatina, péptidos vinculados con el gen de calcitonina, glucagon y galanina. El polipéptido pancreático y el péptido YY pueden actuar fundamentalmente en nervios fuera del páncreas, pero la somatostina actúa en múltiples sitios. Un neurotransmisor importante es el óxido nítrico. No se ha definido con exactitud el mecanismo de acción de estos diversos factores.

Secreción de agua y electrólitos

El bicarbonato es el ion de importancia fisiológica capital en la secreción pancreática. Las células de

los conductos lo secretan, proveniente predominantemente del plasma (93%) y no del metabolismo intracelular (7%). Dicho ion penetra a través del cotransportador de bicarbonato de sodio, gracias a la despolarización causada por la salida de cloruro a través del regulador de transductancia de la fibrosis quística (*cystic fibrosis transductance regulator*, CFTR). La secretina y el VIP, que incrementan ambos el monofosfato de adenosina (*adenosine monophosphate*, AMP) cíclico intracelular, actúan en las células de los conductos abriendo el regulador de CFTR y activando la secreción. La colecistocinina, que actúa como neuromodulador, potencia en gran medida los efectos estimulantes de la secretina. La acetilcolina también interviene de manera importante en la secreción de las células de los conductos. El bicarbonato ayuda a neutralizar el ácido estomacal y crear así el pH apropiado para que actúen las enzimas pancreáticas.

Secreción enzimática

La célula acinar es una estructura dividida en compartimientos precisos y se ocupa de secretar las enzimas pancreáticas. Las proteínas sintetizadas por el retículo endoplásmico rugoso son preparadas en el aparato de Golgi para ser "destinadas" al sitio adecuado, dentro de los gránulos de cimógeno, los lisosomas u otros compartimientos celulares. El páncreas secreta enzimas amilolíticas, lipolíticas y proteolíticas. Las primeras (*amilolíticas*), como la amilasa, hidrolizan los almidones en oligosacáridos y el disacárido maltosa. Las segundas (*lipolíticas*) comprenden lipasa, fosfolipasa A y esterasa de colesterol. Las sales biliares inhiben la lipasa aislada; sin embargo, la colipasa, que es otro constituyente de la secreción pancreática, se fija a la lipasa e impide su inhibición. Las sales biliares activan la fosfolipasa A y la esterasa de colesterol. Las terceras (*proteolíticas*) incluyen endopeptidasas (tripsina, quimotripsina), que actúan en los enlaces peptídicos internos de las proteínas y los polipéptidos; las exopeptidasas (carboxipeptidasas, aminopeptidasas), que actúan en los extremos carboxilo y amino terminales libres de los péptidos, respectivamente, y la elastasa. Las enzimas proteolíticas son secretadas en la forma de precursores inactivos (cimógenos). También hay secreción de ribonucleasas (desoxirribonucleasas, ribonucleasa). La *enterocinasa*, enzima que está en la mucosa del duodeno, rompe el enlace lisina-isoleucina del tripsinógeno para formar tripsina; esta última, a su vez, activa los otros cimógenos proteolíticos en un fenómeno en cascada. Todas las enzimas pancreáticas poseen pH óptimos dentro de los límites de alcalinidad. El sistema nervioso inicia la secreción de las enzimas pancreáticas. La estimulación neurológica es colinérgica e incluye la inervación extrínseca por parte del neumogástrico y la subsecuente en que actúan nervios colinérgicos intrapancreáticos. Los neurotransmisores estimulantes son la acetilcolina y los péptidos liberadores de gastrina. Dichos neurotransmisores activan los sistemas del segundo mensajero que dependen de calcio y así se liberan los gránulos de cimógeno. El VIP está presente en los nervios intrapancreáticos y potencia el efecto de la acetilcolina. A diferencia de lo observado en otras especies, no hay receptores de CCK en las células acinares del ser humano. La colecistocinina en concentraciones fisiológicas estimula la secreción pancreática al actuar en nervios neumogástricos a nivel central e intrapancreáticos.

Autoprotección del páncreas

La autodigestión del páncreas se evita por el almacenamiento de las proteasas en forma de precursores y por la síntesis de inhibidores de proteasa. Estos inhibidores de proteasa se encuentran en la célula acinar, las secreciones pancreáticas y las fracciones α_1 y α_2 de globulina del plasma.

Relaciones exocrinas-endocrinas

La presencia de la insulina parece ser necesaria localmente para que la secretina y la CCK promuevan la secreción exocrina; de este modo, ejerce una función permisiva para estas dos hormonas.

Eje enteropancreático e inhibición por realimentación

La secreción enzimática del páncreas es controlada, al menos en parte, por un mecanismo de realimentación (retroalimentación) negativa inducido por la presencia de proteasas de serina activas en el duodeno, como queda ilustrado por el hecho de que la perfusión de fenilalanina en la luz duodenal produce un aumento inmediato de los valores de CCK en plasma, así como una secreción mayor de quimotripsina. Sin embargo, la perfusión simultánea con tripsina amortigua ambas respuestas. En cambio, la perfusión de inhibidores de proteasa en la luz duodenal incluso induce hipersecreción enzimática. Las pruebas de que se dispone actualmente apoyan el concepto de que el duodeno contiene un péptido denominado *factor liberador de CCK* (*CCK-releasing factor*, CCK-RF) que está implicado en la estimulación de la liberación de CCK. Al parecer las proteasas de serina inhiben la secreción pancreática al actuar en el péptido liberador de CCK en la luz del intestino delgado. Por todo lo expuesto, el resultado integrativo de la secreción de bicarbonato y de enzimas depende de un fenómeno de realimentación en lo que toca a dicho ion y las enzimas del páncreas. La acidificación del duodeno libera secretina, que estimula vías vagovagales y nerviosas de otro tipo para activar las células de los conductos pancreáticos, que secretan bicarbonato. Este ion a su vez neutraliza el ácido duodenal, con lo que se completa el ciclo de realimentación. Las proteínas duodenales hacen que disminuyan las proteasas libres y con ello aumenta el valor de CCK-RF libre. Después, dicho factor es liberado en la sangre en concentraciones fisiológicas y actúa predominantemente a través de las vías nerviosas (vagovagales). Todo lo anterior permite la secreción de enzimas pancreáticas mediada por acetilcolina. La secreción de proteasas pancreáticas continúa hasta que son digeridas las proteínas en el interior del duodeno y el factor liberador de CCK. En ese punto, aumenta de nuevo la concentración de proteasas duodenales libres y se completa esta fase en el proceso de realimentación.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Pancreatitis aguda

Consideraciones generales

La enfermedad inflamatoria del páncreas puede clasificarse como 1) pancreatitis aguda y 2) pancreatitis crónica. El espectro anatomopatológico de la pancreatitis aguda varía desde la *pancreatitis edematosa*, que suele ser un trastorno leve y de evolución limitada, hasta la *pancreatitis necrosante*, en la cual el grado de necrosis del páncreas guarda relación con la gravedad del ataque y con sus manifestaciones generales. El término *pancreatitis hemorrágica* es menos útil desde el punto de vista clínico, ya que existen diversos grados de hemorragia intersticial en las pancreatitis y en otros trastornos, por ejemplo los traumatismos de páncreas, el carcinoma pancreático y la insuficiencia cardíaca congestiva grave.

La incidencia de la pancreatitis varía según los países y depende de la causa, por ejemplo consumo de alcohol, cálculos biliares, factores metabólicos y fármacos (cuadro 294-1). La incidencia calculada en Inglaterra es de 5.4 por 100 000 personas al año; en Estados Unidos es de 79.8 por 100 000 sujetos al año y como consecuencia cada año surgen 185 000 casos nuevos de pancreatitis aguda.

Cuadro 294-1. Causas de pancreatitis aguda

Causas comunes
Litiasis vesicular (incluida la microlitiasis)
Alcohol (alcoholismo agudo y crónico)
Hipertrigliceridemia
Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (ERCP), en particular después de la práctica de manometría de vías biliares
Traumatismo (en particular el no penetrante del abdomen)
Estado posoperatorio (estado ulterior a operaciones abdominales y no abdominales)
Fármacos (azatioprina, 6-mercaptopurina, sulfonamidas, estrógenos, tetraciclina, ácido valproico, fármacos contra VIH)
Disfunción del esfínter de Oddi
Causas poco comunes

Causas vasculares y vasculitis (estados de isquemia-hipoperfusión después de operaciones del corazón)
Conjuntivopatías y púrpura trombocitopénica trombótica
Cáncer de páncreas
Hipercalcemia
Divertículo periampollar
Páncreas dividido
Pancreatitis hereditaria
Fibrosis quística
Insuficiencia renal
Causas raras
Infecciones (parotiditis, por virus coxsackie o citomegalovirus, echovirus y parásitos)
Autoinmunitarias (como síndrome de Sjögren)
Causas por considerar en personas con crisis recurrentes de pancreatitis aguda sin un origen evidente
Enfermedad oculta de vías biliares o conductos pancreáticos, en particular microlitiasis, sedimento
Fármacos
Hipertrigliceridemia
Páncreas dividido
Cáncer pancreático
Disfunción del esfínter de Oddi
Fibrosis quística
Causas idiopáticas

Etiología y patogenia

La pancreatitis aguda tiene innumerables causas (cuadro 294-1), pero no se han identificado los mecanismos por los cuales tales situaciones anormales desencadenan la inflamación del páncreas. Los cálculos vesiculares siguen siendo la causa principal de pancreatitis aguda en muchas series (30 a 60%). El alcohol constituye la segunda causa y origina 15 a 30% de los casos de pancreatitis en Estados Unidos. La incidencia de pancreatitis en alcohólicos es sorprendentemente baja (5/100 000), lo cual denota que además del volumen del alcohol ingerido, otros factores desconocidos afectan la susceptibilidad de la persona a sufrir lesión del páncreas. No se conoce a fondo el mecanismo de la lesión. La hipertrigliceridemia es la causa de pancreatitis aguda en 1.3 a 3.8% de los casos; los valores de triglicéridos séricos por lo común son mayores de 11.3 mmol/L (>1 000 mg/100 ml). Muchos de los sujetos con hipertrigliceridemia, cuando se les explora en mayor detalle, muestran signos de una perturbación básica en el metabolismo de lípidos, quizá sin relación con la pancreatitis. Los individuos con diabetes mellitus o que reciben algunos fármacos en particular también pueden presentar hipertrigliceridemia. La pancreatitis aguda se observa en 5 a

20% de las personas que han sido sometidas a colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (*endoscopic retrograde cholangiopancreatography*, ERCP). Se sabe que 2 a 5% de los casos de pancreatitis aguda son causados por fármacos; el mecanismo causal puede ser una reacción de hipersensibilidad o la generación de un metabolito tóxico, aunque en algunos casos no se sabe cuál de los dos mecanismos interviene (cuadro 294-1).

La autodigestión es una teoría sobre la patogenia, según la cual ocurre pancreatitis cuando las enzimas proteolíticas (como tripsinógeno, quimotripsinógeno, proelastasa y fosfolipasa A) son activadas en el páncreas y no en el interior del intestino. Se piensa que las proenzimas mencionadas son activadas por diversos factores (como endotoxinas, exotoxinas, infecciones víricas, isquemia, anoxia y traumatismo directo). Las enzimas proteolíticas activadas y en particular la tripsina, además de digerir los tejidos pancreáticos y peripancreáticos, también activan otras enzimas como elastasa y fosfolipasa.

Activación de enzimas pancreáticas en la patogenia de la pancreatitis aguda

Estudios recientes han sugerido que la pancreatitis es una enfermedad que surge y evoluciona en tres fases. La primera o inicial se caracteriza por la activación intrapancreática de enzimas digestivas y por la lesión de células acinares. La activación del cimógeno al parecer es mediada por hidrolasas lisosómicas como la catepsina B, que termina por "compartir" dentro de los organelos celulares un sitio con las enzimas digestivas; se piensa hoy día que la lesión de las células acinares es consecuencia de la activación del cimógeno. La segunda fase comprende la activación, quimiotracción y secuestro de neutrófilos en el páncreas, que origina una reacción inflamatoria intrapancreática de intensidad variable. Se ha demostrado que la depleción de dichas células inducida por la administración previa de un suero antineutrófilo aplaca la intensidad de la pancreatitis experimental. También hay datos en pro del concepto de que el secuestro de neutrófilos activa el tripsinógeno. Por todo lo expuesto, la activación del tripsinógeno en las células acinares del interior del páncreas pudiera ser un fenómeno bifásico, es decir, con una fase que no depende de neutrófilos y otra que depende de ellos. La tercera fase de la pancreatitis se debe a los efectos de las enzimas proteolíticas y de mediadores activados, liberados por el páncreas inflamado, en órganos distantes. Las enzimas proteolíticas activadas y en particular la tripsina, además de digerir tejidos pancreáticos y peripancreáticos, también activan otras enzimas como la elastasa y la fosfolipasa. Como paso siguiente las enzimas activas digieren las membranas celulares y originan proteólisis, edema, hemorragia intersticial, daño vascular, necrosis coagulativa y de tipo graso, y necrosis de células del parénquima. El daño y la muerte de las células hacen que se liberen péptidos de bradicinina, sustancias vasoactivas e histamina, que originarán vasodilatación, mayor permeabilidad vascular y edema, con profundos efectos en muchos órganos, en particular el pulmón. Pueden ocurrir como consecuencia de la cascada de efectos locales y a distancia el síndrome de respuesta inflamatoria generalizada (*systemic inflammatory response syndrome*, SIRS), el síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (*acute respiratory distress syndrome*, ARDS)

y el fallo de múltiples órganos.

Cuadro clínico

El *dolor abdominal* es el síntoma principal de la pancreatitis aguda. El dolor puede variar desde una molestia leve y tolerable hasta un sufrimiento intenso, constante e incapacitante. De manera característica el dolor, que es constante y terebrante, se localiza en el epigastrio y la región periumbilical, y a menudo se irradia hacia espalda, tórax, flancos y región inferior del abdomen. El dolor suele ser más intenso cuando el paciente se encuentra en decúbito supino y suele aliviarse cuando se sienta con el tronco flexionado y las rodillas recogidas. También son frecuentes náuseas, vómitos y distensión abdominal, debidos a la hipomotilidad gástrica e intestinal y a la peritonitis química.

La exploración física suele mostrar un paciente angustiado e inquieto. Son bastante frecuentes febrícula, taquicardia e hipotensión. No es raro el choque, que puede obedecer a: 1) hipovolemia secundaria a la exudación de proteínas sanguíneas y plasmáticas hacia el espacio retroperitoneal ("quemadura retroperitoneal"); 2) mayor formación y liberación de péptidos de cininas que producen vasodilatación y aumento de la permeabilidad vascular, y 3) efectos generalizados de las enzimas proteolíticas y lipolíticas liberadas en la circulación. La ictericia es rara y cuando se presenta suele deberse a edema de la cabeza del páncreas, que comprime la porción intrapancreática del conducto colédoco. Pueden aparecer nódulos eritematosos en la piel por necrosis de la grasa subcutánea. En 10 a 20% de los pacientes existen signos pulmonares, como estertores basales, atelectasias y derrame pleural; este último es más frecuente en el lado izquierdo. Hay diversos grados de hipersensibilidad y rigidez muscular en el abdomen, pero pueden resultar insignificantes en comparación con el intenso dolor. Los ruidos intestinales suelen estar disminuidos o ausentes. En la región superior del abdomen se puede palpar un seudoquiste pancreático. A veces se observa una coloración azul pálido alrededor del ombligo (signo de Cullen) debida al hemoperitoneo, y una coloración azul, roja o morada o verde-parda en los flancos (signo de Turner) secundaria al catabolismo hístico de la hemoglobina. Estos dos signos son infrecuentes y revelan pancreatitis necrosante grave.

Datos de laboratorio

El diagnóstico de la pancreatitis aguda suele establecerse por la detección de un aumento en las concentraciones séricas de amilasa. Valores tres o más veces por encima del normal prácticamente aseguran el diagnóstico si se excluyen enfermedad manifiesta de las glándulas salivales y perforación o infarto intestinal. Sin embargo, no parece que exista una relación clara entre la gravedad de la pancreatitis y el grado de elevación de la amilasa sérica. Los valores de la amilasa sérica total tienden a normalizarse tras 48 a 72 h, incluso cuando persisten los signos de pancreatitis. No obstante, los valores de iso-amilasa y de lipasa pancreáticas pueden permanecer elevados de siete a 14 días. Es importante recordar que las elevaciones en las amilasas sérica y urinaria ocurren en muchas otras enfermedades además de la pancreatitis (cuadro 293-2). Hay que

señalar que los pacientes con *acidemia* (pH arterial ≤7.32) pueden tener elevaciones falsas de la amilasa sérica. En un estudio, 12 de 33 pacientes acidémicos tenían valores elevados de amilasa sérica, pero sólo uno tenía aumentada la lipasa; en nueve casos, la amilasa de tipo salival fue la isoamilasa sérica predominante. Este dato explica por qué los pacientes con cetoacidosis diabética pueden tener importantes elevaciones de la amilasa sérica sin ningún otro signo de pancreatitis aguda. La actividad de la lipasa sérica aumenta de manera paralela a la propia de la amilasa, y la determinación de ambas enzimas aumenta el rendimiento diagnóstico. Los valores elevados de lipasa o de tripsina séricas suelen ser diagnósticos de pancreatitis aguda; estas pruebas son especialmente útiles en los pacientes con hiperamilasemia de origen no pancreático (cuadro 293-2). Cuando están presentes, los valores muy elevados de amilasa en el líquido peritoneal o pleural [>1 500 nmol/L (>5 000 U/100 ml)] también son muy útiles para establecer el diagnóstico.

Con frecuencia existe *leucocitosis* (15 000 a 20 000 leucocitos/μl). En los casos más graves puede haber hemoconcentración con valores de hematócrito >50%, debido a la pérdida de plasma hacia el espacio retroperitoneal y la cavidad peritoneal. Es frecuente la *hiperglucemia* secundaria a múltiples factores, entre ellos la menor producción de insulina, el aumento de liberación de glucagon y la mayor producción de glucocorticoides y de catecolaminas suprarrenales. Alrededor de 25% de los casos presentan *hipocalcemia* y no se conoce bien su patogenia. Aunque estudios anteriores indicaban que la respuesta de las glándulas paratiroides a la disminución del calcio en el suero está alterada, observaciones posteriores no han podido confirmarlo. A veces ocurre saponificación intraperitoneal del calcio por los ácidos grasos en zonas de necrosis grasa, con grandes cantidades (hasta 6 g) disueltas o suspendidas en el líquido ascítico. Tal "formación de jabón" puede también ser significativa en pacientes con pancreatitis e hipocalcemia leve y poca o ninguna ascitis. Hay *hiperbilirrubinemia* [bilirrubina sérica >68 μmol/L (>4 mg/100 ml)] en ~10% de los pacientes. Sin embargo, la ictericia es transitoria y los valores de bilirrubina sérica retornan a la normalidad en cuatro a siete días. Las concentraciones de fosfatasa alcalina y de aminotransferasa de aspartato (*aspartate aminotransferase*, AST) en el suero también se encuentran elevadas de manera transitoria y paralelamente a los valores de bilirrubina. Los valores muy altos de deshidrogenasa láctica (LDH) en suero [>8.5 μmol/L (>500 U/100 ml)] indican un mal pronóstico. Alrededor de 10% de los casos presentan disminución de los valores séricos de albúmina a ≤30 g/L (≤3 g/100 ml), que se asocia a pancreatitis más grave y a una tasa de mortalidad más alta (cuadro 294-2). En 15 a 20% de los casos hay *hipertrigliceridemia* y los valores séricos de amilasa en estos pacientes a menudo son falsamente normales (cap. 293). Alrededor de 25% de los pacientes presentan *hipoxemia* (P_{O_2} arterial ≤60 mmHg), que puede presagiar síndrome apneico del adulto. Por último, a veces el electrocardiograma es anormal en la pancreatitis aguda, con alteraciones en el segmento ST y en la onda T similares a las observadas en la isquemia miocárdica.

Cuadro 294-2. Factores de riesgo que acortan la supervivencia en casos de pancreatitis aguda

1. Fallo (insuficiencia) de órganos[a]
a. Cardiovasculares: hipotensión (tensión sistólica <90 mmHg) o taquicardia >130 latidos por minuto
b. Pulmonares: PO2 <60 mmHg
c. Renales: oliguria (<50 ml/h) o valores crecientes de BUN o creatinina
d. Hemorragia de vías gastrointestinales
2. Necrosis pancreática[a] (véase cuadro 294-4)
3. Obesidad[a] (BMI >29); edad >70
4. Hemoconcentración[a] (valor hematócrito >44%)
5. Proteína C reactiva >150 mg/L
6. Péptido de activación de tripsinógeno
a. Criterios de Ranson >3 (no se le puede utilizar cabalmente antes de 48 h)[b]
b. Puntuación Apache II >8 (técnica difícil de realizar)[b]

[a] Máxima utilidad.

[b] Citado a menudo pero menos útil.

Nota: BUN, nitrógeno de la urea sanguínea (*blood urea nitrogen*); BMI, índice de masa corporal (*body mass index*).

Cuadro 294-4. Índice de gravedad en la pancreatitis aguda

Puntos	
Grado de pancreatitis aguda	
Páncreas normal	0
Sólo agrandamiento pancreático	1
Inflamación comparada con el páncreas y la grasa peripancreática	2
Una acumulación peripancreática de líquido	3
Dos o más acumulaciones peripancreáticas de líquido	4
Grado de necrosis pancreática	
Sin necrosis	0
Necrosis de un tercio del páncreas	2
Necrosis de la mitad del páncreas	4
Necrosis de más de la mitad del páncreas	6

Índice de gravedad CT (CTSI) = grado CT + puntuación de necrosis (0-10)

Aunque hay una o más anomalías radiológicas en más de 50% de los pacientes, los datos son inconstantes e inespecíficos. El principal valor de las radiografías ordinarias [tórax; estudios de riñón, uréter y vejiga (*kidney, ureter and bladder*, KUB)] en la pancreatitis aguda consiste en ayudar a excluir otros diagnósticos, sobre todo una víscera perforada. Las radiografías del tubo digestivo superior han sido sustituidas por ecografía y tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT). Esta última puede confirmar la sospecha clínica de pancreatitis aguda incluso en caso de valores normales de amilasa sérica. Es de destacar el hecho de que la CT es bastante útil para indicar la gravedad de la pancreatitis aguda y el riesgo de morbilidad y de mortalidad (véase más adelante). La ecografía y los estudios con radionúclidos [gammagrafías con ácido *N-p*-isopropilacetanilida-iminodiacético (PIPIDA) y con ácido 2,6-dimetiliminodiacético hepático (HIDA)] sirven para valorar los cálculos vesiculares y las vías biliares en la pancreatitis aguda. → ***Los estudios radiológicos útiles en el diagnóstico de la pancreatitis aguda se exponen en el capítulo 293 y se resumen en el cuadro 293-1.***

Diagnóstico

Cualquier dolor agudo intenso en el abdomen o la espalda debe sugerir una pancreatitis aguda. Se suele considerar el diagnóstico cuando un paciente con posible predisposición a la pancreatitis presenta dolor abdominal intenso y constante, náuseas, vómitos, fiebre, taquicardia y signos anormales en la exploración abdominal. Los análisis de laboratorio a menudo revelan leucocitosis, radiografías anormales de abdomen y de tórax, hipocalcemia e hiperglucemia. El diagnóstico se confirma habitualmente al hallar un valor elevado de amilasa o lipasa en suero. Como es lógico, no todos estos datos han de estar presentes para establecer el diagnóstico.

El *diagnóstico diferencial* debe hacerse con los siguientes trastornos: 1) víscera perforada, sobre todo úlcera péptica, 2) colecistitis aguda y cólico biliar, 3) obstrucción intestinal aguda, 4) oclusión vascular mesentérica, 5) cólico renal, 6) infarto de miocardio, 7) aneurisma disecante de aorta, 8) enfermedades del tejido conjuntivo con vasculitis, 9) neumonía y 10) cetoacidosis diabética. La úlcera duodenal perforante por lo común puede identificarse mediante radiografía o endoscopia del tubo digestivo superior. Una úlcera duodenal perforada se diagnostica con facilidad por la presencia de aire intraperitoneal libre. Puede resultar difícil diferenciar la colecistitis aguda de la pancreatitis aguda, ya que ambas enfermedades se pueden acompañar de valores elevados de amilasa sérica. El dolor originado en las vías biliares es de comienzo lento, está lateralizado hacia la derecha y no se suele acompañar de íleo; la ecografía y la gammagrafía con radionúclidos son útiles para establecer el diagnóstico de colelitiasis y de colecistitis. La obstrucción intestinal por factores mecánicos se puede diferenciar de la pancreatitis por el antecedente de dolor de tipo cólico, datos en la exploración abdominal y cambios característicos de obstrucción mecánica en las radiografías de abdomen. La oclusión vascular mesentérica aguda suele ser evidente en ancianos debilitados con leucocitosis intensa, distensión abdominal y diarrea sanguinolenta, en los que la paracentesis permite obtener un líquido sanguíneo y la arteriografía muestra oclusión vascular. Sin embargo, en

los pacientes con infarto intestinal están aumentados los valores de amilasa tanto del suero como del líquido peritoneal. El lupus eritematoso generalizado y la poliarteritis nudosa se pueden confundir con pancreatitis, sobre todo porque esta última puede presentarse como una complicación de esas enfermedades. La cetoacidosis diabética a menudo se acompaña de dolor abdominal y de valores elevados de amilasa sérica total, por lo que se asemeja bastante a la pancreatitis; sin embargo, en la cetoacidosis diabética los valores de lipasa y de isoamilasa pancreática séricas no están elevados.

Evolución de la enfermedad y complicaciones

Es importante identificar a las personas con pancreatitis aguda que tienen un mayor peligro de fallecer. Son difíciles de utilizar los sistemas de puntuación de múltiples factores (Ranson, Imrie, Apache II), tienen escasa capacidad predictiva y los clínicos no los han aceptado unánimemente. En el cuadro 294-2 se presentan los indicadores básicos de un ataque grave de pancreatitis; entre ellos se incluyen >70 años de edad, índice de masa corporal (*body mass index*, BMI) >30, valor hematócrito >44%, proteína C reactiva en la hospitalización >150 mg/100 ml, y valores altos del péptido de activación de tripsinógeno (*trypsinogen activation peptide*, TAP) en orina. Sin embargo, es el fallo de órganos, en que predomina la insuficiencia pulmonar (Po_2 <60 mmHg), el que rige el pronóstico en la mayor parte de los enfermos difíciles de tratar. Otros factores clave son presencia de choque (tensión sistólica <90 mmHg o taquicardia >130 latidos por minuto [lpm]), insuficiencia renal [creatinina sérica >177 μmol/L (>2.0 mg/100 ml)] y hemorragia de vías gastrointestinales (pérdida de más de 500 ml/24 h). El elevado índice de mortalidad en estos pacientes graves se debe en gran medida a la infección y justifica la intervención y vigilancia radiológicas intensivas o el uso de medios radiológicos y quirúrgicos, como se expondrá en detalle.

En el cuadro 294-3 se enumeran las complicaciones locales y generales de la pancreatitis aguda. Los pacientes a menudo presentan una masa inflamatoria en las primeras dos o tres semanas después de la pancreatitis. Esto puede deberse a necrosis pancreática (con o sin infección), o puede tratarse de un absceso o un seudoquiste (véase más adelante). Entre las complicaciones generalizadas se encuentran alteraciones pulmonares, cardiovasculares, hematológicas, renales, metabólicas y del sistema nervioso central. La pancreatitis y la hipertrigliceridemia constituyen una asociación en la que aún no se comprenden bien la causa y el efecto. Sin embargo, es posible extraer varias conclusiones razonables. En primer lugar, la hipertrigliceridemia puede preceder, y aparentemente causar, la pancreatitis. En segundo lugar, la gran mayoría de los pacientes con pancreatitis aguda (>80%) no presentan hipertrigliceridemia. Tercero, casi todos los pacientes con pancreatitis e hipertrigliceridemia tienen alteraciones previas en el metabolismo de las lipoproteínas. Cuarto, muchos de los enfermos con esta asociación tienen hipertrigliceridemia persistente tras recuperarse de la pancreatitis y son propensos a padecer episodios recurrentes de pancreatitis. En quinto lugar, cualquier factor (p. ej., fármacos o alcohol) que provoque un aumento brusco de los valores séricos de triglicéridos hasta más de 11 mmol/L (1 000 mg/100 ml) puede desencadenar un ataque de pancreatitis posiblemente asociado a complicaciones importantes e

incluso resultar letal. Para prevenir el riesgo de desencadenar una pancreatitis, antes de iniciar un tratamiento hormonal sustitutivo con estrógenos en mujeres posmenopáusicas se deben determinar los triglicéridos séricos en ayunas. Los valores en ayunas <3.4 mmol/L (300 mg/100 ml) no conllevan riesgo alguno, en tanto que los que rebasan 8.5 mmol/L (750 mg/100 ml) tienen elevada probabilidad de que surja pancreatitis. Por último, los sujetos con deficiencia de apolipoproteína CII tienen mayor incidencia de pancreatitis; dicha apolipoproteína activa la lipoproteinlipasa, que es importante en la eliminación de quilomicrones de la corriente sanguínea.

Cuadro 294-3. Complicaciones de la pancreatitis aguda

LOCALES
Necrosis
Estéril
Infectada
Acumulación de líquido pancreático
Absceso pancreático
Seudoquiste pancreático
Dolor
Rotura
Hemorragia
Infección
Obstrucción del tubo digestivo (estómago, duodeno, colon)
Ascitis pancreática
Rotura del conducto pancreático principal
Seudoquiste con escape
Afección de órganos vecinos por pancreatitis necrosante
Hemorragia intraperitoneal masiva
Trombosis de vasos sanguíneos (vena esplénica, vena porta)
Infarto intestinal
Ictericia obstructiva
GENERALES
Pulmonares
Derrame pleural
Atelectasia
Absceso mediastínico
Neumonitis

Síndrome apneico del adulto
Cardiovasculares
Hipotensión
Hipovolemia
Muerte súbita
Cambios inespecíficos de ST-T en el electrocardiograma que simulan infarto de miocardio
Derrame pericárdico
Hematológicas
Coagulación intravascular diseminada
Hemorragia digestiva[a]
Úlcera péptica
Gastritis erosiva
Necrosis pancreática hemorrágica con erosión hacia grandes vasos sanguíneos
Trombosis de la porta, varices hemorrágicas
Renales
Oliguria
Hiperazoemia
Trombosis de arteria o vena renales
Necrosis tubular aguda
Metabólicas
Hiperglucemia
Hipertrigliceridemia
Hipocalcemia
Encefalopatía
Ceguera súbita (retinopatía de Purtscher)
Sistema nervioso central
Psicosis
Embolia grasa
Necrosis grasa
Tejido subcutáneo (nódulos eritematosos)
Hueso
Varios (mediastino, pleura, sistema nervioso)

[a] Agravadas por alteraciones de la coagulación (coagulación intravascular diseminada).

La *retinopatía de Purtscher*, una complicación relativamente rara, se manifiesta por pérdida de visión repentina y grave en un paciente con pancreatitis aguda. Se caracteriza por un aspecto peculiar del fondo del ojo, con manchas algodonosas y hemorragias circunscritas a un área limitada por la papila óptica y la mácula; se cree que se debe a la oclusión de la arteria retiniana posterior con agregados de granulocitos.

Las dos causas más frecuentes de pancreatitis aguda son alcoholismo y enfermedad de las vías biliares; otras causas se enumeran en el cuadro 294-1. El riesgo de pancreatitis aguda en pacientes con al menos un cálculo menor de 5 mm de diámetro es cuatro veces mayor que el de pacientes con cálculos grandes. Sin embargo, tras un estudio ordinario no se identificará una causa específica en alrededor del 30% de los pacientes. Es importante señalar que en 4 a 7% de los pacientes los estudios ecográficos no conseguirán detectar cálculos biliares, sobre todo si se trata de microlitiasis, barro biliar, o ambos. En una serie de 31 pacientes diagnosticados inicialmente de pancreatitis aguda idiopática, se comprobó que 23 tenían colelitiasis oculta. De este modo, alrededor de dos tercios de los pacientes con pancreatitis aguda recurrente sin causa obvia tienen en realidad colelitiasis oculta debida a microlitiasis. Los estudios de los aspirados duodenales en tales casos a menudo revelan la presencia de cristales de colesterol, que confirman el diagnóstico. Otras enfermedades de las vías biliares y de los conductos pancreáticos que pueden causar pancreatitis aguda son coledococele, tumores ampollares, páncreas dividido, y cálculos, estenosis y tumores del conducto pancreático. Alrededor de 2 a 4% de los pacientes con carcinoma de páncreas se presentan con pancreatitis aguda.

Pancreatitis recurrente

Alrededor de 25% de los enfermos que han presentado un ataque de pancreatitis aguda sufren recidivas. Los dos factores etiológicos más comunes son alcoholismo y colelitiasis. En individuos con pancreatitis recurrente sin una causa manifiesta, entre las entidades por incluir en el diagnóstico diferencial estará una enfermedad oculta de vías biliares, incluyendo microlitiasis, hipertrigliceridemia, farmacoterapia, cáncer de páncreas, disfunción del esfínter de Oddi, páncreas dividido, fibrosis quística y cáncer pancreático (cuadro 294-1).

Pancreatitis en pacientes con SIDA

La incidencia de pancreatitis aguda es mayor en los pacientes con SIDA por dos razones: 1) la gran incidencia de infecciones que afectan al páncreas, como las causadas por citomegalovirus, *Cryptosporidium* y el complejo *Mycobacterium avium*, y 2) el uso frecuente de medicamentos como didanosina, pentamidina y trimetoprim-sulfametoxazol por pacientes con SIDA (cap. 173).

Tratamiento

En la mayoría de los pacientes (85 a 90%) con pancreatitis aguda, la enfermedad es de evolución limitada y cede espontáneamente, en general tres a siete días después de instaurado el tratamiento. Las medidas habituales son: 1) analgésicos para el dolor, 2) líquidos y coloides intravenosos para mantener un volumen intravascular normal, 3) no dar alimentos por vía oral y 4)

aspiración nasogástrica para disminuir la liberación de gastrina en el estómago y evitar que el contenido gástrico pase al duodeno. Sin embargo, ensayos controlados recientes han demostrado que la aspiración nasogástrica no ofrece ventajas claras en el tratamiento de las pancreatitis leves a moderadamente graves. Por tanto, su uso deberá considerarse de elección y no obligado.

En cuatro modelos experimentales distintos de pancreatitis aguda se demostró que prácticamente se suprime la secreción pancreática estimulada por CCK. Esto probablemente explica por qué los fármacos inhibidores de la secreción pancreática en la pancreatitis aguda no aportan ningún efecto terapéutico beneficioso. Por ésta y por otras razones, los fármacos anticolinérgicos no están indicados en la pancreatitis aguda. Además de la aspiración nasogástrica y de los fármacos anticolinérgicos, otros tratamientos destinados a "poner a descansar al páncreas" por inhibición de la secreción pancreática no han modificado el curso de la enfermedad. Aunque se han utilizado antibióticos en el tratamiento de la pancreatitis aguda, ensayos prospectivos aleatorizados han demostrado que su uso no resulta beneficioso en la pancreatitis aguda de intensidad leve o moderada.

Sin embargo, los datos experimentales actuales favorecen el empleo de antibióticos profilácticos en las pancreatitis agudas necrosantes. Los datos de un metaanálisis reciente de investigaciones con testigos en que se compararon la profilaxis con antibióticos y la decisión de no hacerla en pacientes de pancreatitis necrosante aguda, indicó disminución significativa en 21% de los casos de sepsis [número necesario por tratar (*number needed to treat*, NNT) = 5] y de 12% en la cifra de mortalidad (NNT = 8). Se recomienda la profilaxis temprana con antibióticos en personas con necrosis pancreática corroborada; sin embargo, no se ha definido del todo cuáles son los fármacos óptimos y la duración del tratamiento. La recomendación actual es usar un antibiótico generalizado como imipenem-cilastatina a razón de 500 mg tres veces al día durante dos semanas. Además, debido a que la infección secundaria del tejido pancreático necrótico (absceso, seudoquiste o conductos biliares obstruidos, coledocolitiasis complicada con colangitis ascendente) contribuye en gran medida a la mortalidad tardía por pancreatitis, el tratamiento antibiótico correcto de la infección establecida es muy importante.

Se han estudiado otros muchos fármacos en ensayos clínicos prospectivos controlados y no han resultado eficaces en el tratamiento de la pancreatitis aguda. La lista, que por supuesto no es completa, comprende glucagon, bloqueadores H_2, inhibidores de proteasas (como aprotinina), glucocorticoides, calcitonina, antiinflamatorios no esteroideos (*nonsteroidal anti-inflammatory drugs*, NSAID) y lexiplafant, un inhibidor del factor activador de plaquetas. Un reciente metaanálisis con somatostatina, octreótido y la antiproteasa gabexato mesilato en el tratamiento de la pancreatitis aguda sugirió que: 1) el octreótido reduce la mortalidad, pero no cambia la tasa de complicaciones, y 2) el gabexato no influye en la tasa de mortalidad, pero reduce la lesión pancreática.

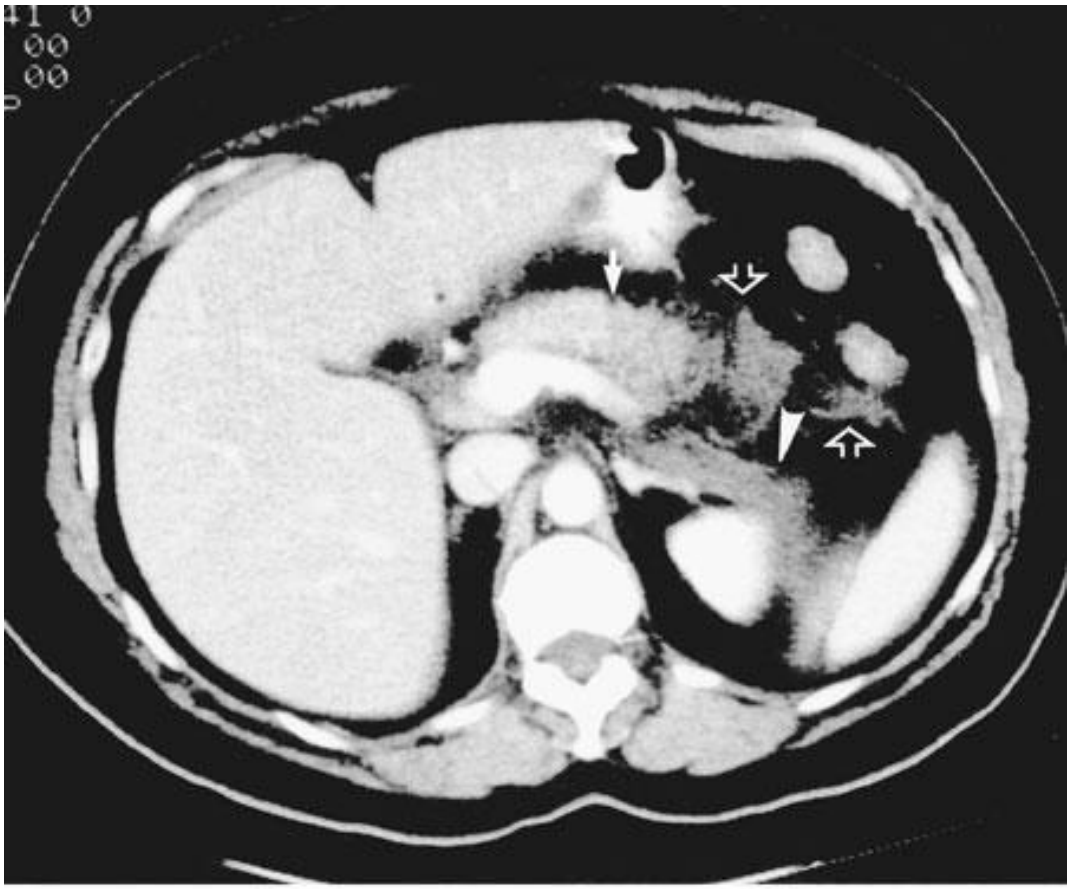
La infección intraabdominal por *Candida* durante la pancreatitis aguda necrosante está aumentando en frecuencia y se asocia con un incremento de la tasa de mortalidad. En un ensayo representativo

se encontró esta infección en 13 de 37 casos y se asoció con mortalidad cuatro veces mayor que la asociada con la infección intraabdominal sólo por bacterias. Dado el impacto que tiene la infección por *Candida* sobre la mortalidad en la pancreatitis necrosante aguda y el evidente beneficio del tratamiento antibiótico profiláctico, estos datos sugieren que se deben utilizar precozmente los antifúngicos.

La tomografía computadorizada (CT), sobre todo la CT dinámica con realce de contraste (*contrast-enhanced dynamic CT*, CECT), aporta información válida sobre la gravedad y el pronóstico de la pancreatitis aguda (fig. 294-1 y cuadro 294-4). En particular, la CECT permite determinar la presencia y extensión de la necrosis pancreática. Estudios recientes indican que la probabilidad de pancreatitis prolongada o de complicación grave es insignificante cuando el índice de gravedad determinado por CT es de uno o dos, y es baja cuando es de tres a seis. Sin embargo, los pacientes con puntuaciones de siete a 10 tenían 92% de morbilidad y 17% de mortalidad. La necrosis aparece en 20 a 30% de los pacientes, los cuales tienen tasa de morbilidad >20%, mientras que los que no presentan necrosis tienen morbilidad <10% y tasa de mortalidad insignificante. Los datos de unos cuantos estudios retrospectivos han despertado dudas y preocupación de que el uso del medio de contraste intravenoso en los comienzos de la pancreatitis aguda pudiera intensificar la necrosis pancreática. Sin embargo, dado que no se cuenta con estudios prospectivos en seres humanos, es razonable reservar la práctica de CECT para personas con pancreatitis grave o en las que se sospechan complicaciones sépticas locales. El individuo con pancreatitis leve o moderada por lo común necesita recibir soluciones intravenosas, ser sometido a ayuno, y tal vez aspiración nasogástrica durante dos a cuatro días. Entre el tercer y sexto días a menudo se comienza a implementar una dieta a base de líquidos claros, y entre el quinto y el séptimo días una dieta normal. La decisión de reiniciar la ingesta por la boca suele basarse en los criterios siguientes: 1) decremento o resolución del dolor abdominal; 2) el paciente siente hambre, y 3) mejoría de la disfunción de órganos en caso de estar presente. La elevación de los valores de amilasa-lipasa séricos o la persistencia de cambios inflamatorios detectados en la CT no deben ser elementos en contra de alimentar a un sujeto asintomático y hambriento. En este sentido, quizá durante semanas o meses no se normalicen los cambios inflamatorios en la CT y persistan las elevaciones en la amilasa-lipasa sérica. El individuo con *pancreatitis fulminante* sin remisión por lo común necesita volúmenes extraordinarios de soluciones y atención muy precisa de complicaciones como colapso cardiovascular, insuficiencia respiratoria e infección pancreática; esta última se tratará con una combinación de técnicas radiológicas y quirúrgicas (véase más adelante). Estudios tempranos no comparativos sugirieron que era útil en la pancreatitis grave el *lavado peritoneal* a través de un catéter percutáneo para diálisis, pero nuevas investigaciones indican que tal estrategia no influye en la culminación de los ataques. Hay que emprender el desbridamiento quirúrgico intensivo del páncreas (extirpación de tejido necrótico) poco después de que se confirme la presencia de necrosis infectada, y a veces se necesitan múltiples operaciones. El índice de mortalidad en la pancreatitis necrosante aguda estéril es de alrededor de 10%, por lo cual habrá que pensar en la realización de laparotomía con drenaje adecuado y extracción del tejido necrótico, si con las medidas ordinarias no

se frena ni evita el deterioro del paciente. El empleo de nutrición parenteral permite el apoyo y sostén nutricionales en casos de pancreatitis grave, aguda o tardía, en sujetos que no pueden ingerir normalmente alimentos. Algunos estudios han demostrado que la alimentación enteral por medio de una sonda nasoyeyunal, por la que se introducen alimentos en un punto distal al ligamento de Treitz, se acompaña de una cifra menor de complicaciones que incluyen infecciones, cuando se compararon con los resultados obtenidos con la nutrición parenteral total. Los pacientes con pancreatitis grave debida a cálculos biliares pueden mejorar de manera impresionante si se realiza una papilotomía en las primeras 36 a 72 h del ataque. Estudios recientes indican que sólo los pacientes con pancreatitis por cálculos biliares que pertenecen al grupo de los muy graves deben ser considerados candidatos para una ERCP de urgencia. Por último, el tratamiento de los pacientes con pancreatitis asociada a hipertrigliceridemia consiste en las siguientes medidas: 1) pérdida de peso hasta el ideal, 2) dieta baja en grasas, 3)ejercicio, 4) evitación del alcohol y de los fármacos que puedan elevar los triglicéridos séricos (es decir, estrógenos, vitamina A, tiazidas y antiadrenérgicos beta) y 5) control de la diabetes.

FIGURA 294-1.



A



B

Pancreatitis aguda: evolución seguida mediante CT. A. CT abdominal con realce de contraste, obtenida al ingreso de un paciente con signos clínicos de pancreatitis aguda. Obsérvese la densidad ligeramente disminuida del cuerpo del páncreas a la izquierda de la línea media (*flecha*). Hay algunas hebras lineales en la grasa peripancreática, que hacen pensar en inflamación (*flechas abiertas*). Se aprecia una pequeña cantidad de líquido en el espacio perirrenal anterior (*cabeza de flecha*). B. Nueve días después del ingreso hay un notable empeoramiento con inflamación importante del páncreas, que se manifiesta por desplazamiento anterior de la pared posterior del estómago (*flechas*), mayor inflamación de la grasa peripancreática y aumento del derrame pancreático en el espacio perirrenal anterior y alrededor de la vena esplénica (*flechas abiertas*). (Cortesía del *Dr. PR Ros, University of Florida College of Medicine*.)

Necrosis pancreática infectada, absceso y seudoquiste de páncreas

Es preciso diferenciar la necrosis pancreática infectada del absceso pancreático. El primer trastorno es una infección difusa de un páncreas necrótico con inflamación aguda, que ocurre en las dos primeras semanas siguientes al inicio de una pancreatitis. En cambio, el absceso pancreático es una acumulación líquida de pus de escasa definición que evoluciona a lo largo de un período más prolongado, a menudo en cuatro a seis semanas. Tiende a representar una menor amenaza para la vida del paciente y se asocia a una tasa inferior de mortalidad quirúrgica. La necrosis pancreática infectada debe tratarse mediante desbridamiento quirúrgico, debido a que el componente sólido del páncreas infectado no puede tratarse con evacuación percutánea con guía radiológica. El absceso pancreático puede tratarse mediante cirugía o, en casos concretos, mediante drenaje percutáneo. En 40 a 60% de los pacientes el páncreas necrótico contrae una infección secundaria, generalmente por bacterias gramnegativas de origen alimentario. El hecho de si se produce o no la infección depende de varios factores, entre ellos el alcance de la necrosis pancreática y peripancreática, el

grado de isquemia e hipoperfusión pancreáticas y la presencia de insuficiencia orgánica o multiorgánica.

Se puede lograr el diagnóstico precoz de la infección pancreática mediante aspiración con aguja guiada por CT. En un estudio, se llevó a cabo una investigación de 60 pacientes (5% de todos los ingresos por pancreatitis aguda) en los que se sospechaba una infección pancreática, basándose en la existencia de fiebre, leucocitosis y CT anormal (seudoquiste o acumulación de líquido extrapancreático). Es de destacar que 60% de estos pacientes tuvieron una infección pancreática y que 55% de estas infecciones se produjeron en las dos primeras semanas. Estos datos indican que sólo la aspiración dirigida permite distinguir de forma fiable la necrosis pancreática estéril de la infectada. Se menciona a continuación un conjunto de directrices para los pacientes que satisfacen los criterios de selección mencionados: 1) los seudoquistes se deben aspirar de inmediato, ya que más de 50% de ellos pueden estar infectados; 2) no es necesario aspirar las acumulaciones de líquido pancreático con tanta premura, porque la mayoría son estériles; 3) si un páncreas necrótico en un principio es estéril, pero la fiebre y la leucocitosis persisten, se debe observar el proceso durante varios días antes de considerar la reaspiración, dado que a menudo se produce una mejoría clínica, y 4) si la fiebre y la leucocitosis reaparecen después de un período sin síntomas, se debe considerar la reaspiración.

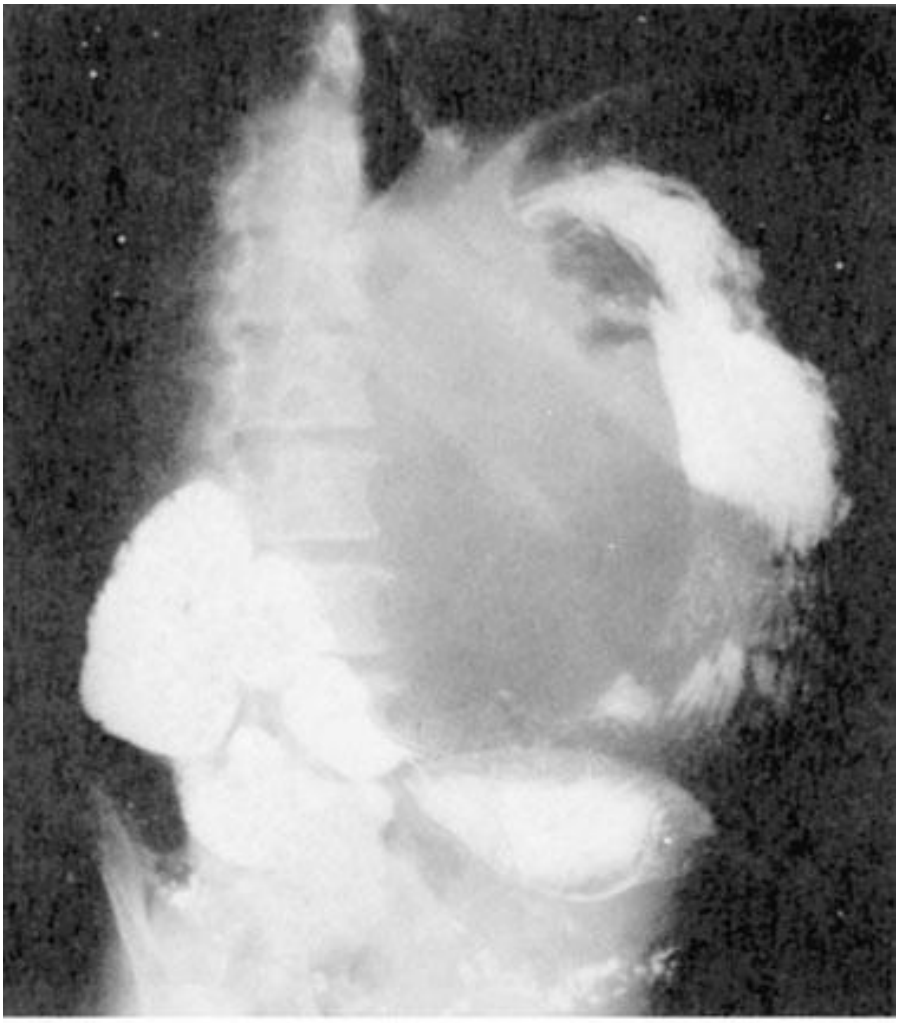
La pancreatitis grave en presencia de tres o más factores de riesgo, la pancreatitis posoperatoria, el restablecimiento de la alimentación por vía oral antes de tiempo, la realización prematura de la laparotomía y el uso tal vez imprudente de antibióticos predisponen al desarrollo de un absceso pancreático, que ocurre en 3 a 4% de los pacientes con pancreatitis aguda. El absceso pancreático también puede aparecer por una comunicación entre un seudoquiste y el colon, después de drenaje quirúrgico insuficiente de un seudoquiste o tras la aspiración de un seudoquiste. Los signos característicos del absceso son fiebre, leucocitosis, íleo y rápido deterioro de un paciente que se recuperaba de la pancreatitis. Sin embargo, en ocasiones las únicas manifestaciones son fiebre persistente y signos de inflamación pancreática ininterrumpida. El drenaje de los abscesos pancreáticos mediante técnicas de cateterismo percutáneo, con guía de CT, sólo ha tenido éxito moderado (resolución en 50 a 60% de los pacientes). Por tanto, suele requerirse laparotomía con drenaje radical por aspiración y posiblemente resección del tejido necrótico, debido a que la tasa de mortalidad de los abscesos pancreáticos que no se drenan se aproxima al 100%. Son frecuentes los abscesos múltiples y a menudo es preciso volver a operar.

Los *seudoquistes* del páncreas son acumulaciones de tejido, líquido, detritos, enzimas pancreáticas y sangre que se forman en el plazo de una a cuatro semanas después del inicio de la pancreatitis aguda y que aparecen en ~15% de los pacientes. A diferencia de los verdaderos quistes, los seudoquistes carecen de revestimiento epitelial y las paredes están compuestas de tejido necrótico, tejido de granulación y tejido fibroso. Es frecuente la rotura del sistema de conductos pancreáticos. Sin embargo, la evolución posterior de esta rotura es notablemente variable, desde la curación espontánea al escape continuo de jugo pancreático, responsable de una ascitis a tensión. Los

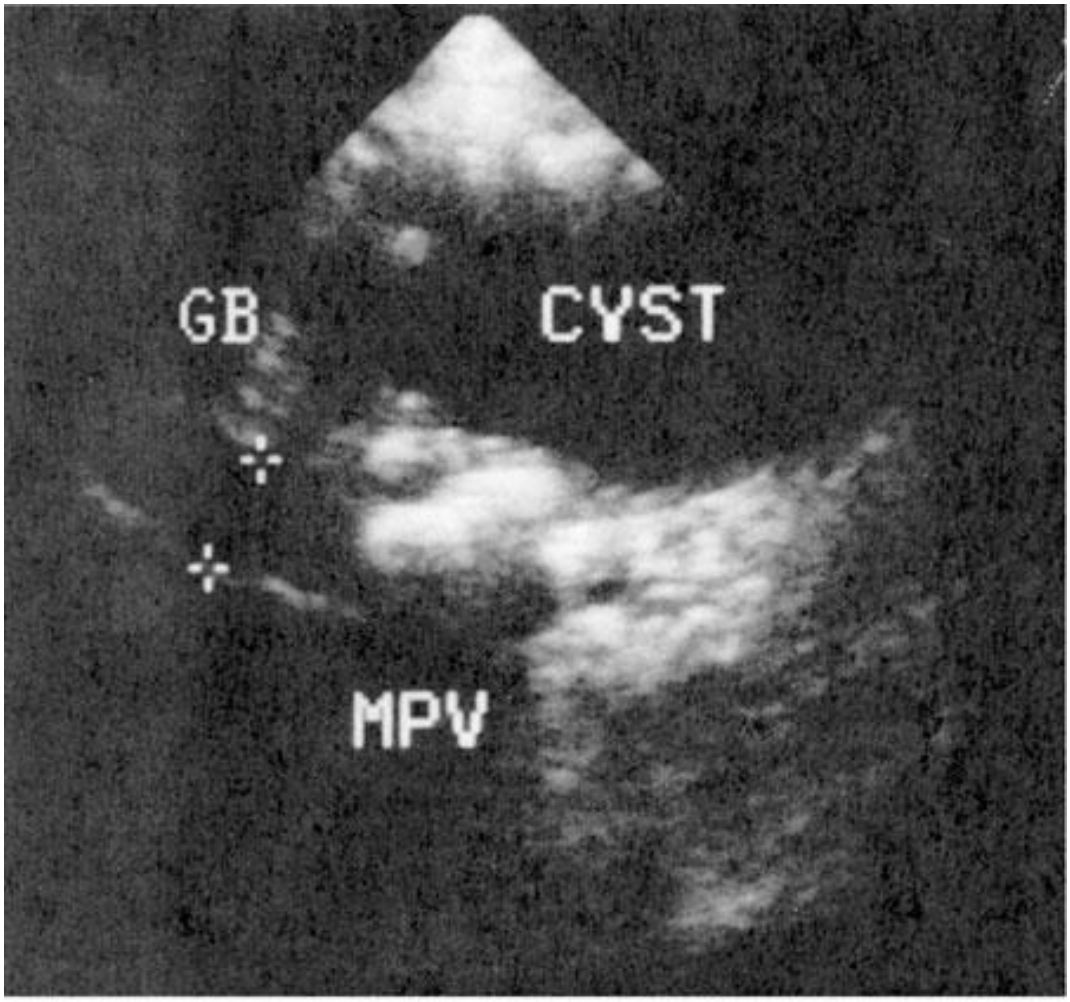
seudoquistes están precedidos de pancreatitis en 90% de los casos y de un traumatismo en 10%. Alrededor de 85% de los seudoquistes se localizan en el cuerpo o la cola del páncreas, y 15% en la cabeza. Algunos pacientes tienen dos o más de ellos. El síntoma de presentación habitual es dolor abdominal con irradiación a la espalda o sin ella. En la porción media o izquierda de la región superior del abdomen suele encontrarse una masa palpable e hipersensible. La amilasa sérica aumenta en 75% de los pacientes en algún momento de su enfermedad y puede presentar notables fluctuaciones.

En 75% de los casos, los seudoquistes desplazan alguna parte del aparato digestivo en las radiografías (fig. 294-2). Sin embargo, la ecografía es fiable para detectar seudoquistes. Esta técnica también diferencia un páncreas edematoso de uno inflamado, que puede originar una masa palpable y un seudoquiste verdadero. Además, los estudios ecográficos seriados indican si se ha resuelto un seudoquiste. La CT complementa el uso de la ecografía en el diagnóstico del seudoquiste pancreático (fig. 294-2), sobre todo cuando éste se infecta.

FIGURA 294-2.



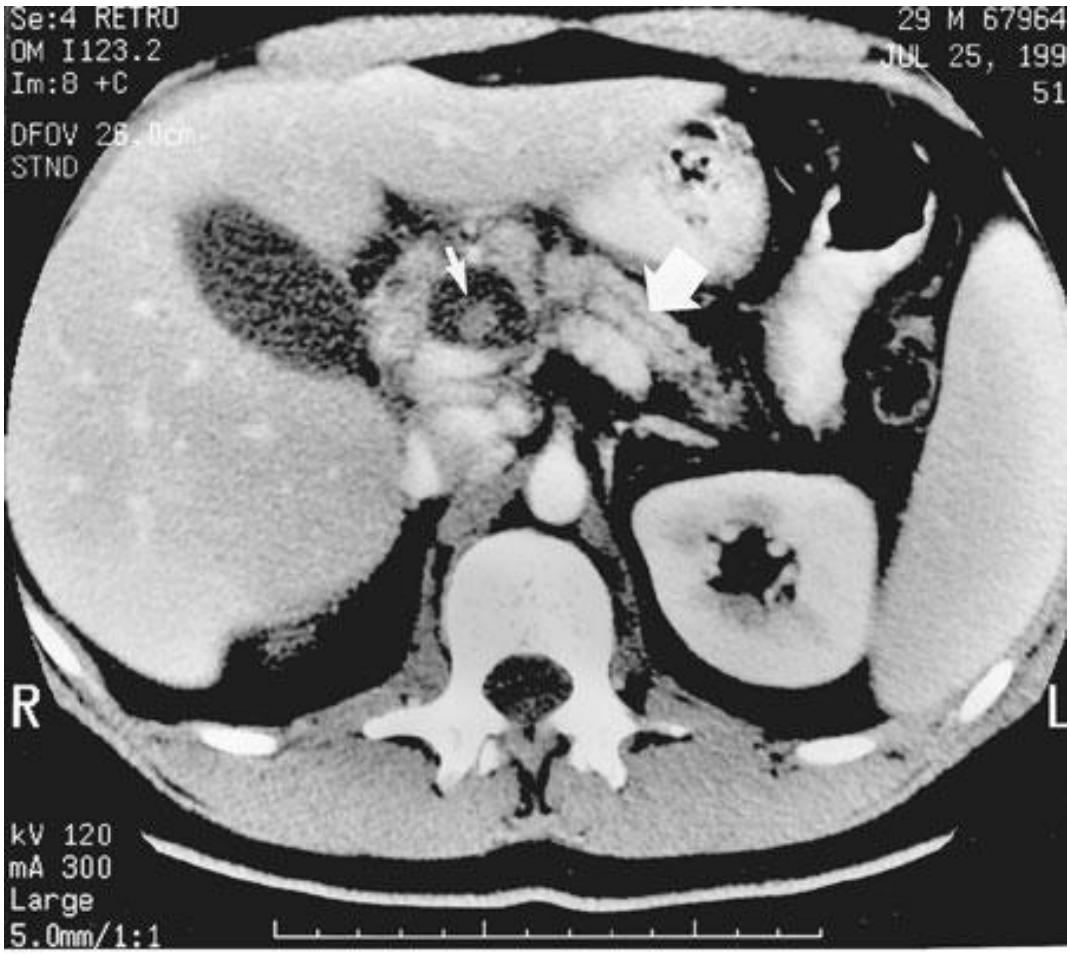
A



B



C



D

Seudoquiste de páncreas. *A.* Radiografía de la porción superior del tubo digestivo que muestra el desplazamiento del estómago por el seudoquiste. *B.* Ecografía que muestra un seudoquiste (*cyst*). GB, vesícula biliar (*gallbladder*); MPV, vena porta (*portal vein*). Por detrás del gran seudoquiste se ve la cabeza calcificada del páncreas. Se visualiza un conducto colédoco (*asterisco*) dilatado. *C.* CT que muestra un seudoquiste. Adviértase la gran acumulación de líquido lobulado (*flechas*) que rodea la cola del páncreas (*puntas de flechas*). Obsérvese también el delgado anillo denso en la periferia que representa la cápsula fibrosa del seudoquiste. *D.* CT espiral que muestra un seudoquiste (*flecha pequeña*) con un seudo-aneurisma (área clara en el seudoquiste). Obsérvese la demostración del conducto pancreático principal (*flecha grande*), aunque este conducto está mínimamente dilatado por la ERCP. (*A* y *B,* cortesía del *Dr. CE Forsmark, University of Florida College of Medicine; C* y *D,* cortesía del *Dr. PR Ros, University of Florida College of Medicine.*)

En estudios ecográficos, los seudoquistes se resolvieron en 25 a 40% de los pacientes. Debe considerarse el drenaje de los seudoquistes mayores de 5 cm de diámetro y que persisten más de seis semanas. Estudios recientes sobre la evolución natural del proceso han indicado que el tratamiento expectante no intervencionista es la conducta más indicada en pacientes específicos con síntomas mínimos y sin signos de consumo activo de alcohol, en los que el seudoquiste parece maduro en la radiografía y no se asemeja a una neoplasia quística. Un número significativo de estos seudoquistes se resuelve espontáneamente transcurridas más de seis semanas de su formación. Además, estos estudios demuestran que el tamaño grande de un seudoquiste no constituye una indicación absoluta para el tratamiento intervencionista, y que muchas acumulaciones peripancreáticas de líquido detectadas en la CT en casos de pancreatitis aguda se resuelven por sí

solas. En los casos en que no se produce la resolución espontánea pueden aparecer complicaciones graves, como: 1) dolor causado por la expansión de la lesión y la presión sobre otras vísceras, 2) rotura, 3) hemorragia y 4) absceso. La rotura de un seudoquiste pancreático es una complicación particularmente grave. Casi siempre sobreviene choque y la mortalidad varía desde 14% si la rotura no se asocia a hemorragia, hasta más del 60% si se produce dicha asociación. La rotura y la hemorragia son las principales causas de mortalidad en el seudoquiste pancreático. Debe sospecharse una hemorragia por seudoquiste ante la tríada de datos de aumento del tamaño de la masa, soplo localizado en dicha masa y disminución repentina de la hemoglobina y del hematócrito sin signos evidentes de pérdida externa de sangre. Por tanto, está indicado el tratamiento conservador en los enfermos estables y sin complicaciones y en los que los estudios seriados con ecografía muestran una disminución del volumen del seudoquiste. En cambio, si éste aumenta de volumen y se complica con rotura, hemorragia o absceso se debe intervenir quirúrgicamente. Mediante guía ecográfica o de CT, los seudoquistes crónicos estériles se pueden tratar de manera segura con aspiración por aguja, única o repetida, o mediante drenaje más prolongado con catéter, con una tasa de resultados satisfactorios de 45 a 75%. En los seudoquistes infectados, esta tasa es considerablemente menor (40 a 50%). Los enfermos que no responden al drenaje requieren tratamiento quirúrgico, que consiste en drenaje interno o externo del quiste.

Se desarrollan seudoaneurismas hasta en 10% de los pacientes con pancreatitis aguda en lugares que reflejan la distribución de los seudoquistes y las acumulaciones de líquido (fig. 294-2D . La arteria esplénica es la afectada con mayor frecuencia, seguida de las arterias pancreáticas duodenales inferior y superior. El diagnóstico debe sospecharse en pacientes con pancreatitis que presentan hemorragia digestiva alta sin una causa evidente o en aquéllos en que se demuestra una lesión realzada con contraste dentro de un posible seudoquiste o junto a él por medio de cortes finos de CT. Para confirmar el diagnóstico es necesaria la arteriografía.

Ascitis pancreática y derrames pleurales del páncreas

La ascitis pancreática suele deberse a la rotura del conducto pancreático principal, que a menudo se asocia a una fístula interna entre el conducto y la cavidad peritoneal o a un seudoquiste que deja escapar su contenido (cap. 39). Debe sospecharse ascitis pancreática en un paciente que presenta aumento de la amilasa sérica, y que también tiene cifras elevadas de albúmina [>30 g/L (>3 g/100 ml)] y un aumento notable de amilasa en el líquido ascítico. El líquido de la ascitis pancreática verdadera suele tener concentración de amilasa >20 000 U/L a consecuencia del conducto roto o del escape del seudoquiste. Pueden encontrarse elevaciones de menor importancia en el líquido peritoneal de pacientes con pancreatitis aguda. Además, la ERCP suele demostrar el paso del material de contraste desde el conducto pancreático principal, o un seudoquiste, a la cavidad peritoneal. Hasta 15% de los pacientes con seudoquistes tiene ascitis pancreática concurrente. En el diagnóstico diferencial es preciso descartar carcinomatosis intraperitoneal, peritonitis tuberculosa, pericarditis constrictiva y síndrome de Budd-Chiari.

Si la rotura del conducto pancreático es posterior, se puede desarrollar una fístula interna entre

dicho conducto y el espacio pleural, produciendo un derrame pleural que suele localizarse en el lado izquierdo y que a menudo es masivo. Con frecuencia esta complicación requiere toracocentesis o drenaje con sonda torácica.

Tratamiento

El tratamiento suele consistir en aspiración nasogástrica y alimentación parenteral para disminuir la secreción pancreática. Además, se realiza una paracentesis para eliminar el líquido de la cavidad abdominal y, cabe esperar, para sellar la fuga. El análogo de la somatostatina de acción larga octreótido, que inhibe la secreción pancreática, también es útil en la ascitis y el derrame pleural pancreático. Si la ascitis sigue reapareciendo al cabo de dos a tres semanas de tratamiento médico, se debe intervenir quirúrgicamente al paciente, previa pancreatografía para definir la anatomía del conducto anormal. La rotura de un conducto pancreático principal también puede tratarse de forma eficaz mediante la colocación de un tubo expansible. En los casos en que la ERCP identifica dos o más lugares de extravasación, es improbable que el paciente responda al tratamiento conservador o a la colocación de un tubo expansible.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Pancreatitis crónica e insuficiencia pancreática exocrina

Consideraciones generales y etiológicas

Las pancreatopatías inflamatorias crónicas se pueden presentar como episodios de inflamación aguda en un páncreas previamente lesionado o como una lesión crónica con dolor persistente o malabsorción. Las causas de la pancreatitis crónica recidivante son similares a las de la pancreatitis aguda (cuadro 294-1), salvo que suele haber un número considerable de casos de origen indeterminado. Además, la pancreatitis asociada a litiasis biliar es de naturaleza predominantemente aguda o aguda recidivante. Casi siempre se realiza la colecistectomía después del primer o segundo ataque de pancreatitis calculosa. Los pacientes con pancreatitis crónica pueden presentar dolor abdominal persistente, con esteatorrea o sin ella, y en algunos casos (~15%) hay esteatorrea sin dolor.

Los enfermos con pancreatitis crónica que presentan destrucción extensa del páncreas (es decir, conservan menos de 10% de función exocrina) padecen esteatorrea y azotorrea. Entre los estadounidenses adultos, el alcoholismo es la causa más frecuente de insuficiencia pancreática exocrina con manifestaciones clínicas, mientras que en los niños la causa más frecuente es fibrosis quística. Hasta en 25% de los adultos con pancreatitis crónica en Estados Unidos se desconoce la causa, es decir, tienen una pancreatitis crónica idiopática. Por consiguiente, esta última es la causa principal de la forma crónica no alcohólica de la enfermedad en adultos estadounidenses. En una serie reciente se hicieron estudios genéticos en 39 pacientes con la forma idiopática. Se identificaron mutaciones de CFTR en 17 sujetos y nueve en el gen inhibidor de la tripsina (PSTI). El riesgo de pancreatitis aumentó 14 veces con el hecho de poseer la mutación de PSTI, 40 veces si el sujeto tenía dos copias anormales de CFTR y 600 veces si tenía los dos elementos. Por consiguiente, el riesgo de pancreatitis mostró un patrón de herencia complejo y alcanzó su nivel máximo en individuos con anormalidades de los conductos pancreáticos (CFTR) y de los ácinos (PSTI). Los datos de referencia sugieren que PSTI es un gen modificador de la pancreatitis crónica idiopática vinculada con CFTR. La información actual indica que alrededor de 15% de los pacientes con pancreatitis crónica idiopática tienen una base genética para su trastorno. No se han dilucidado las consecuencias que tales descubrimientos tienen en la terapéutica y el pronóstico. En otras partes del mundo una causa frecuente es malnutrición proteinocalórica profunda.

En algunos países, y en particular Japón e Italia, ha surgido un gran interés por la pancreatitis

crónica autoinmunitaria. Los estudiosos japoneses han descrito una entidad particular en que se detectan autoanticuerpos en la sangre, mayores valores de IgG sérica, vínculo con otros trastornos autoinmunitarios como cirrosis biliar primaria y enteropatía inflamatoria, así como agrandamiento difuso del páncreas y angostamiento irregular del conducto de Wirsung. Los síntomas por lo común son leves, sin ataques de recidiva agudos de la enfermedad, y los pacientes por lo común presentan una reacción terapéutica satisfactoria a los glucocorticoides. Es interesante destacar que pocas veces se observan seudoquistes pancreáticos y calcificación intrapancreática. El tipo mencionado de pancreatitis no es muy frecuente en Estados Unidos, pero todos los grandes centros médicos han atendido pacientes con la forma autoinmunitaria crónica de la enfermedad. El cuadro 294-5 incluye otras causas de insuficiencia exocrina del páncreas, pero son relativamente infrecuentes.

Cuadro 294-5. Causa de insuficiencia exocrina del páncreas

Alcohol, alcoholismo crónico
Pancreatitis idiopática
Fibrosis quística
Hipertrigliceridemia
Malnutrición proteinocalórica grave con hipoalbuminemia
Pancreatitis tropical (África, Asia)
Neoplasias de páncreas y duodeno
Ablación pancreática
Operaciones en estómago
Gastrectomía subtotal con anastomosis Billroth I
Gastrectomía subtotal con anastomosis Billroth II
Vagotomía troncal y piloroplastia
Gastrinoma (síndrome de Zollinger-Ellison)
Pancreatitis hereditaria
Pancreatitis traumática
Pancreatitis autoinmunitaria
Radioterapia abdominal
Hemocromatosis
Colangitis esclerosante primaria
Cirrosis biliar primaria
Síndrome de Shwachman (insuficiencia pancreática y disfunción de médula ósea)
Deficiencia de tripsinógeno
Deficiencia de enterocinasa
Deficiencias aisladas de amilasa, lipasa o proteasas

Deficiencia de antitripsina α_1

Fisiopatología

Todavía no se conocen bien los acontecimientos que inician un proceso inflamatorio en el páncreas y en este apartado no estudiaremos las numerosas hipótesis que se han propuesto. No obstante, en el caso de la pancreatitis alcohólica, se ha sugerido que el defecto primario puede ser la precipitación de proteínas (enzimas espesadas) en los conductos. La obstrucción resultante produce dilatación de los conductos, atrofia difusa de las células acinares, fibrosis y, finalmente, calcificación de algunos tapones proteínicos. Sin embargo, el hecho de que algunos pacientes alcohólicos con pancreatitis aguda recurrente no muestren signos de pancreatitis crónica no apoya esta hipótesis. De hecho, observaciones experimentales y clínicas han demostrado que el alcohol tiene efectos tóxicos directos sobre el páncreas. Aunque los pacientes con pancreatitis alcohólica suelen consumir grandes cantidades de alcohol, algunos beben muy poco (50 g o menos al día). Por tanto, el consumo prolongado de cantidades socialmente aceptables de alcohol es compatible con el desarrollo de una pancreatitis. Además, la observación de una extensa fibrosis pancreática en pacientes que fallecieron durante el primer ataque de pancreatitis alcohólica clínica de carácter agudo apoya la hipótesis de que estos enfermos ya tenían una pancreatitis crónica.

Cuadro clínico

Los pacientes con pancreatitis crónica recidivante pueden tener síntomas idénticos a los de la pancreatitis aguda, pero el dolor puede ser continuo, intermitente o nulo. Todavía no se conoce bien la patogenia de este dolor. Aunque clásicamente se describe un dolor epigástrico que se irradia a la espalda, con frecuencia el patrón doloroso es atípico; el dolor puede ser máximo en el cuadrante superior izquierdo o derecho de la espalda, o difuso en toda la región superior del abdomen; puede ser incluso un dolor referido a la porción anterior del tórax o a la fosa renal. Es característico el dolor persistente y profundo que no responde a los antiácidos. A menudo, aumenta con el alcohol y la ingestión de comidas pesadas (sobre todo las ricas en grasa), y en muchos casos es tan intenso que requiere el uso frecuente de narcóticos.

En la pancreatitis crónica son comunes pérdida de peso, anormalidad de las heces y otros síntomas y signos indicativos de malabsorción (cap. 275). Sin embargo, causa sorpresa la poca frecuencia de los déficit de vitaminas liposolubles que se manifiestan clínicamente. Los datos físicos en estos pacientes no suelen ser llamativos, de modo que hay discordancia entre la intensidad del dolor abdominal y la escasez de signos físicos (salvo cierta hipersensibilidad abdominal y una ligera elevación de la temperatura).

Valoración diagnóstica

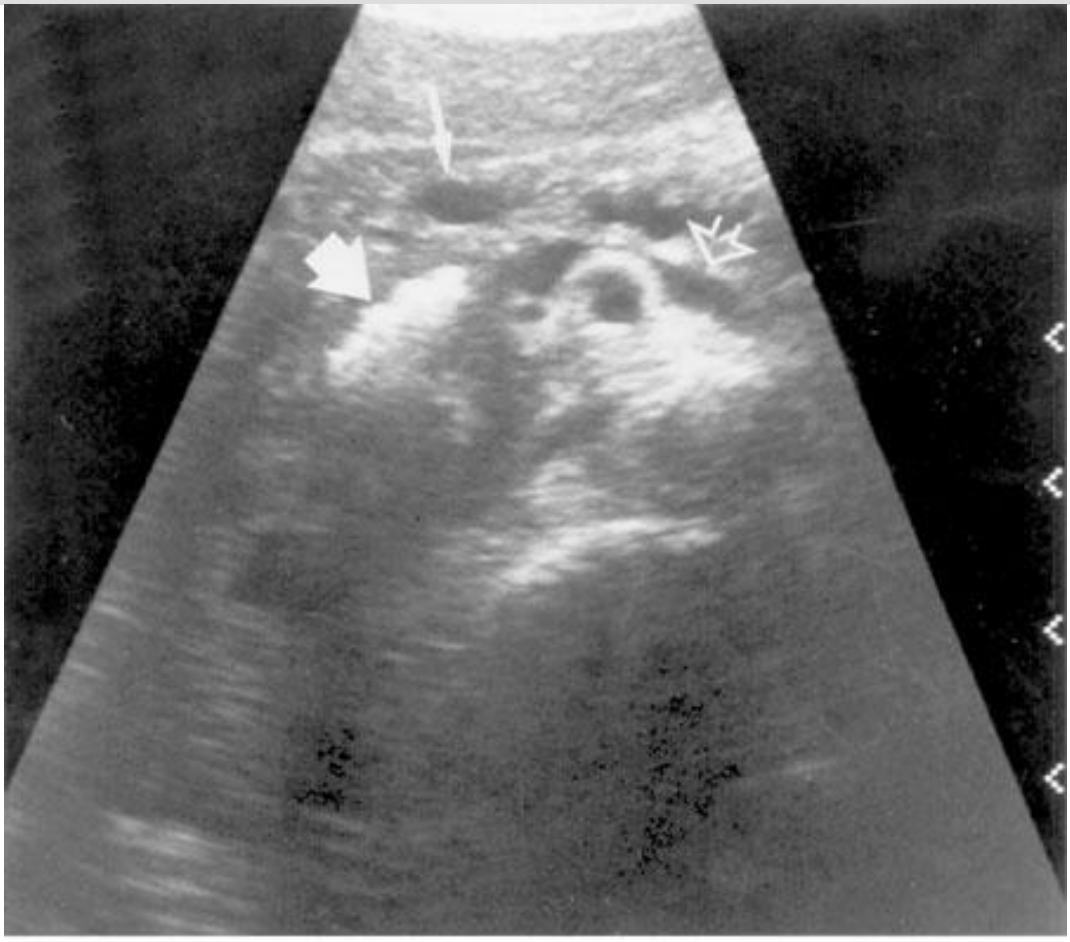
(véase también cap. 293) En contraste con los casos de pancreatitis aguda recidivante, no suele haber aumento de las cifras de amilasa y lipasa en suero. Las elevaciones de la bilirrubina sérica y de la fosfatasa alcalina pueden identificar una colestasis secundaria a una inflamación alrededor del

colédoco (fig. 294-3). Muchos pacientes presentan intolerancia a la glucosa y algunos presentan hiperglucemia en ayunas.

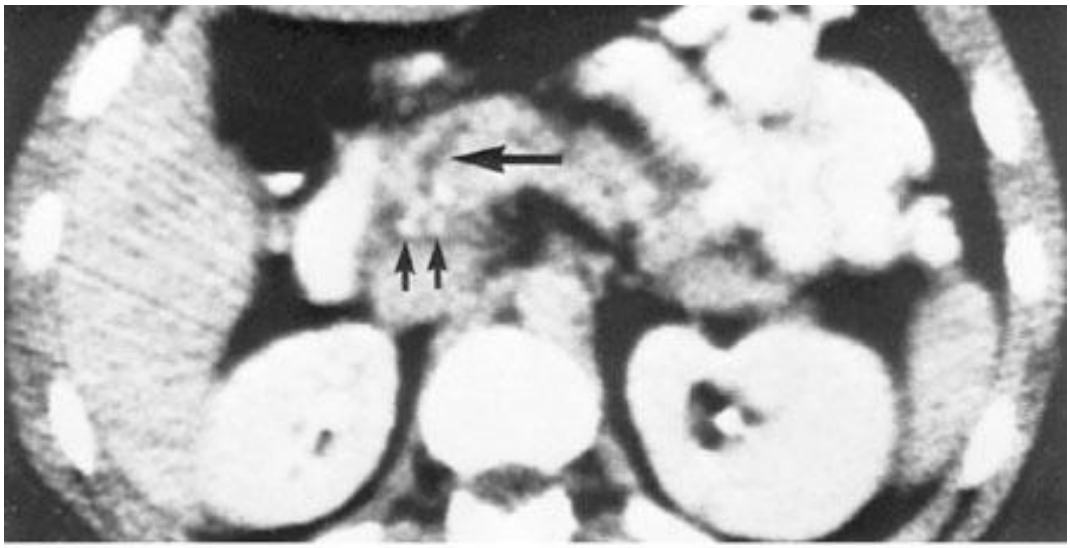
FIGURA 294-3.



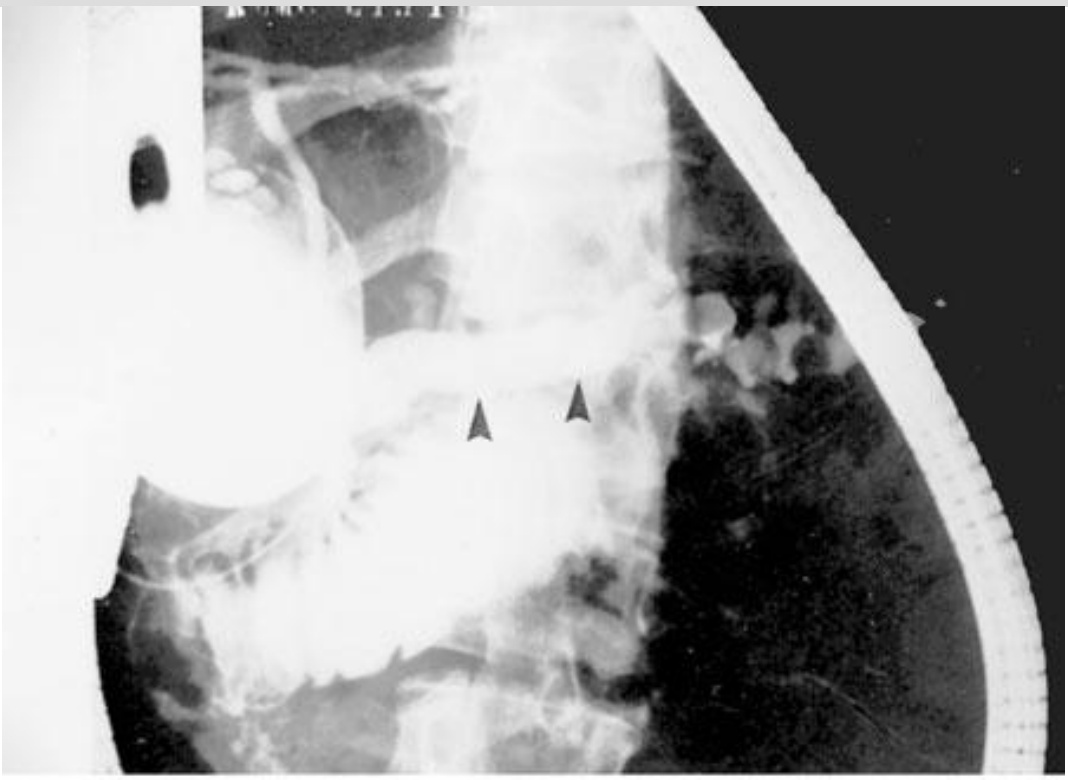
A



B



C



D

Alteraciones radiológicas en la pancreatitis crónica. *A.* Calcificación pancreática (*flechas*) y estenosis (estrechamiento) de la porción intrapancreática del colédoco demostrada por colangiografía transhepática percutánea. *B.* Calcificación pancreática (*flecha blanca gruesa*) demostrada por ecografía. Adviértase el conducto pancreático dilatado (*flecha blanca fina*) y la vena esplénica (*flecha abierta*). *C.* Calcificación pancreática (*flechas verticales*) y conducto pancreático dilatado (*flecha horizontal*) demostrada mediante CT. *D.* La colangiopancreatografía retrógrada endoscópica muestra una gran dilatación de los conductos pancreáticos (*flechas*) en un paciente con pancreatitis crónica.

La tríada clásica de calcificación pancreática, esteatorrea y diabetes mellitus suele establecer el diagnóstico de pancreatitis crónica e insuficiencia pancreática exocrina, pero sólo ocurre en menos de un tercio de los pacientes con pancreatitis crónica. En consecuencia, a menudo hay que realizar una prueba de intubación como la *prueba de estimulación con secretina*, que suele ser anormal cuando se ha perdido 60% o más de la función exocrina del páncreas. Cerca de 40% de los enfermos con pancreatitis crónica tiene malabsorción de *cobalamina* (*vitamina* B_{12}) que se corrige con la administración oral de enzimas pancreáticas. Suele haber una excreción elevada de grasa fecal (cap. 275), que se puede reducir también con la administración oral de enzimas pancreáticas. El tripsinógeno sérico (cap. 293) y la prueba de excreción de D-xilosa por orina son útiles en pacientes con "esteatorrea pancreática", ya que la primera será anormal, mientras que la segunda no suele presentar alteraciones. La disminución de tripsinógeno sérico (<20 ng/ml), o un valor de elastasa <100 μg/mg de heces, sugieren fuertemente la presencia de insuficiencia exocrina intensa del páncreas.

La peculiaridad radiográfica de la pancreatitis crónica es la presencia de calcificación diseminada en todo el páncreas (fig. 294-3). La calcificación pancreática difusa indica que se ha producido una lesión significativa, lo que evita la necesidad de realizar la prueba de la secretina. El alcohol es con

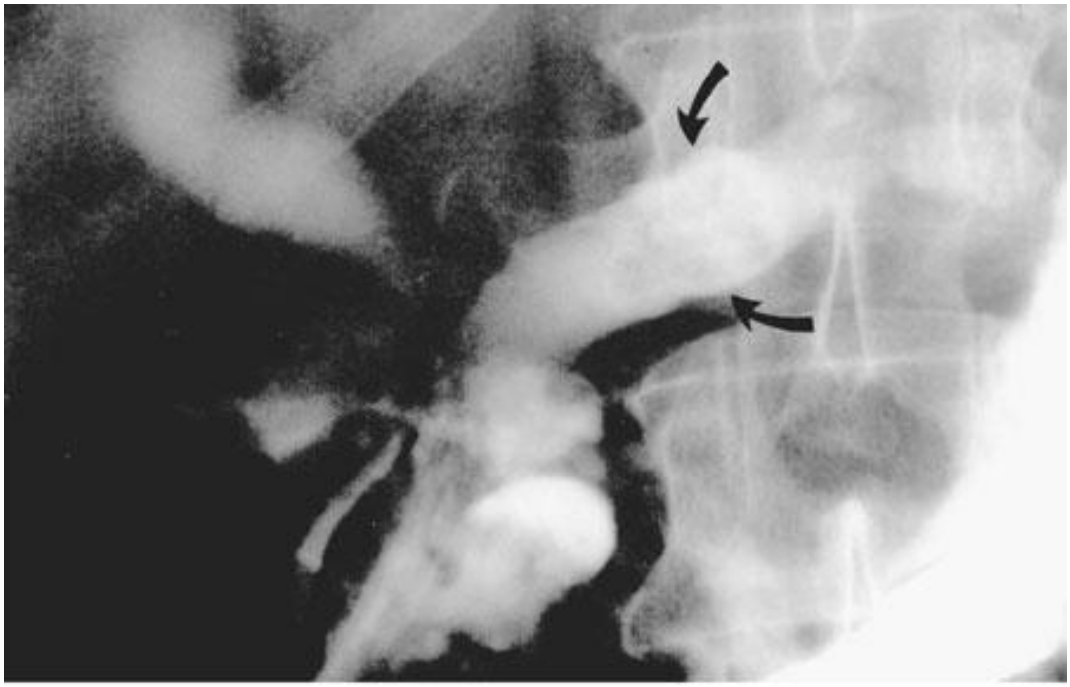
mucho la causa principal de calcificación pancreática, pero ésta también puede aparecer en casos de malnutrición proteinocalórica grave, pancreatitis hereditaria, pancreatitis postraumática, hiperparatiroidismo, tumores de células insulares y pancreatitis crónica idiopática. Un estudio prospectivo grande demostró de manera convincente que la calcificación pancreática disminuye o incluso desaparece espontáneamente en un tercio de los enfermos con pancreatitis crónica grave. Este fenómeno también puede producirse tras la descompresión de los conductos. La calcificación del páncreas es un proceso dinámico que no se conoce del todo.

Ecografía, CT y ERCP han añadido nuevas dimensiones al diagnóstico de las enfermedades del páncreas. Además de excluir los seudoquistes y el cáncer de páncreas, la ecografía y la CT pueden mostrar calcificaciones o conductos dilatados en la pancreatitis crónica (fig. 294-4). La ERCP y la ultrasonografía endoscópica (*endoscopic ultrasound*, EUS) son métodos que aportan información respecto al estado del conducto de Wirsung y otros de menor calibre. La EUS también es útil para valorar el parénquima del páncreas. En individuos con pancreatitis inducida por alcohol, la ERCP puede denotar la presencia de un seudoquiste no identificado por la ecografía ni la tomografía computadorizada.

FIGURA 294-4.



A



B

Pancreatitis crónica y cálculos pancreáticos: imágenes de CT y de ERCP. *A.* En esta CT abdominal con contraste hay signos de atrofia pancreática con múltiples calcificaciones (*flechas*). Obsérvese la notable dilatación del conducto pancreático en este corte del cuerpo y la cola (*flechas abiertas*). *B.* En el mismo paciente, la ERCP demuestra la dilatación del conducto pancreático y el cálculo que hay en su interior (*flechas*). Estos signos se correlacionan bien con la imagen de la tomografía computadorizada.

Complicaciones de la pancreatitis crónica

Las complicaciones de la pancreatitis crónica son muy variadas. La malabsorción de cobalamina (vitamina B_{12}) se presenta en 40% de los pacientes con pancreatitis alcohólica y prácticamente en casi todos los enfermos con fibrosis quística. Dicha malabsorción se corrige administrando enzimas pancreáticas (que contengan proteasas). Puede deberse a una excesiva captación de la cobalamina por proteínas de unión a cobalamina que no son el factor intrínseco, y que en condiciones normales son destruidas por las proteasas pancreáticas y por tanto no compiten con el factor intrínseco por la captación de cobalamina. Aunque la mayoría de los pacientes presentan intolerancia a la glucosa, es muy raro que lleguen a padecer ceto-acidosis diabética y coma. De igual forma, no son frecuentes las lesiones en órganos terminales (retinopatía, neuropatía, nefropatía) y la aparición de estas complicaciones debe plantear la posibilidad de una diabetes mellitus concomitante de carácter genético. En estos enfermos es frecuente la retinopatía no diabética de localización periférica, secundaria a un déficit de vitamina A o de cinc. Se producen derrames en la pleura, el pericardio o el peritoneo con gran contenido de amilasa. Puede ocurrir hemorragia digestiva por úlcera péptica, gastritis, seudoquiste que erosiona el duodeno o rotura de varices por trombosis de la vena esplénica debida a inflamación de la cola del páncreas. Puede haber ictericia, por edema de la cabeza del páncreas que comprime el colédoco, o por colestasis crónica secundaria a una reacción inflamatoria crónica alrededor de la porción intrapancreática del colédoco (fig. 294-3). La obstrucción crónica puede causar colangitis y, finalmente, cirrosis biliar. A menudo la necrosis grasa subcutánea se manifiesta como nódulos rojos dolorosos en las extremidades inferiores. El dolor

óseo en ocasiones es secundario a una necrosis grasa intramedular. Puede haber inflamación de articulaciones grandes y pequeñas en las extremidades superiores e inferiores. Hay una mayor incidencia de carcinoma pancreático en los enfermos con pancreatitis crónica en los que se ha realizado un seguimiento de dos años o más. Veinte años después del diagnóstico de pancreatitis crónica, el riesgo acumulado de carcinoma de páncreas es de 4%. Quizá la complicación más común y preocupante sea la adicción a los narcóticos.

Tratamiento

El tratamiento de la pancreatitis crónica tiene por objeto corregir los dos problemas principales, a saber, el dolor y la indigestión. Los enfermos con accesos intermitentes de dolor reciben esencialmente el mismo tratamiento que los casos de pancreatitis aguda (véase antes). Los enfermos con dolor intenso y persistente deben abstenerse por completo de ingerir alcohol y evitar las comidas copiosas ricas en grasa. Dado que el dolor suele ser lo suficientemente intenso para requerir la administración frecuente de narcóticos (con la consiguiente adicción), se han ideado diversos métodos quirúrgicos para aliviarlo. La ERCP permite que el cirujano planifique el procedimiento quirúrgico. Si hay estenosis del conducto pancreático, la resección local puede mitigar el dolor. Por desgracia, las estenosis localizadas y aisladas no son frecuentes. En la mayoría de los pacientes con pancreatitis alcohólica hay afección difusa del páncreas y es rara la enfermedad localizada de los conductos que se pueda corregir quirúrgicamente. Cuando hay obstrucción y dilatación de los conductos de carácter primario, la descompresión de dichos conductos puede paliar el dolor de manera eficaz. El alivio del dolor a corto plazo se puede conseguir hasta en un 80% de los enfermos, mientras que el alivio a largo plazo se logra en ~50%. Sin embargo, en algunos de estos pacientes el alivio del dolor sólo se puede conseguir resecando de 50 a 95% de la glándula. Aunque en las tres cuartas partes de los casos se logra el alivio deseado, estos enfermos tienden a presentar insuficiencia pancreática endocrina y exocrina, por lo que deben recibir tratamiento sustitutivo con enzimas pancreáticas. Es muy importante identificar cuidadosamente a estos pacientes, ya que la cirugía radical está contraindicada en los que están muy deprimidos, tienen tendencias suicidas o siguen consumiendo alcohol. No se recomiendan métodos como esplacnicectomía, ganglionectomía celíaca y bloqueos nerviosos, ya que suelen producir un alivio transitorio. El tratamiento endoscópico de la pancreatitis crónica puede consistir en esfinterotomía del esfínter pancreático mayor o menor, dilatación de las estenosis, extracción de cálculos o colocación de endoprótesis (*stent*) en el conducto pancreático ventral o dorsal. Aunque muchas de estas técnicas resultan impresionantes desde el punto de vista técnico, ninguna se ha investigado en un ensayo aleatorizado en pacientes con pancreatitis crónica. Además, se han producido complicaciones significativas (pancreatitis aguda, abscesos pancreáticos, lesión del conducto pancreático y muerte) hasta en 36% de los pacientes tras la colocación de la endoprótesis.

Tres ensayos doble ciego han demostrado que la administración de enzimas pancreáticas disminuye el dolor abdominal en pacientes con pancreatitis crónica seleccionados. En estos ensayos, se obtuvo el alivio del dolor en 75% de los pacientes evaluados. Los pacientes con mayor probabilidad de

responder a este tratamiento son los que presentan disfunción pancreática exocrina leve o moderada, como se demuestra por la alteración de la prueba de la secretina, la normalidad de la absorción de las grasas y las mínimas alteraciones en la ERCP. Estas observaciones clínicas parecen corresponderse con datos obtenidos en seres humanos y en animales de experimentación, que demuestran que la secreción pancreática exocrina es regulada por realimentación negativa ejercida por la cantidad de proteasas presentes en la luz de la porción proximal del intestino delgado. En el paciente que presenta dolor abdominal intenso de carácter persistente o continuo, presuntamente secundario a una pancreatitis crónica, parece razonable adoptar la siguiente estrategia diagnóstica. Después de excluir otras causas del dolor (úlcera péptica, litiasis biliar, etc.), se debe efectuar una ecografía pancreática. Si no aparece ninguna masa, se puede realizar una prueba de secretina, ya que en casos de pancreatitis crónica y dolor esta prueba suele ser anormal. Si el resultado es anormal (es decir, disminución de la concentración de bicarbonato o del volumen producido), se aconseja un ensayo de tres o cuatro semanas con administración de enzimas pancreáticas. Se administran cuatro a ocho comprimidos o cápsulas ordinarios con las comidas y al acostarse. Diversos estudios indican que los pacientes pueden tener una pancreatitis crónica con conductos pequeños y dolor abdominal crónico con una evaluación radiográfica normal (ecografía, CT, ERCP), pero con resultados anormales en las pruebas de estimulación hormonal (prueba de la secretina) o histología pancreática anormal. Esta pancreatitis crónica de cambios mínimos puede responder bien al tratamiento con enzimas pancreáticas (sin recubrimiento entérico) para el alivio del dolor abdominal. Si no se produce una mejoría, y sobre todo si el volumen secretado durante la prueba de secretina es muy bajo, se debe efectuar ERCP o EUS. Si se descubre un seudoquiste o una obstrucción ductal localizada, deberá considerarse la cirugía. Los pacientes con dilatación de los conductos pueden ser candidatos a un procedimiento de descompresión ductal, que proporciona alivio a corto plazo hasta en 80% de los pacientes, aunque los resultados a largo plazo se acercan al 50%. Algunos estudios han demostrado que el octeótrido es capaz de reducir eficazmente el dolor abdominal en pacientes con enfermedad importante de conductos grandes. Si no se encuentra una lesión operable y el dolor intenso persiste a pesar de la abstinencia del alcohol, puede ser necesario recurrir a la resección pancreática subtotal.

El tratamiento de la malabsorción se basa en la administración sustitutiva de enzimas pancreáticas, con las que la diarrea y la esteatorrea suelen mejorar, aunque esta última puede no corregirse por completo. El problema principal es la liberación de suficientes enzimas activas en el duodeno. Se podría eliminar la esteatorrea si se consiguiera hacer llegar 10% de la cantidad normal de lipasa al duodeno en el momento oportuno. Esta concentración de lipasa no se puede alcanzar con los preparados de enzimas pancreáticas disponibles en la actualidad, incluso aunque se administren en grandes dosis. Estos resultados desalentadores tal vez se deban a la desactivación de la lipasa por el ácido gástrico, a un vaciamiento de los alimentos del estómago más rápido que el de las enzimas pancreáticas y a la variación de la actividad enzimática de los diversos lotes de extractos pancreáticos disponibles en el comercio.

En el paciente habitual, se deben administrar con las comidas dos o tres cápsulas con recubrimiento entérico, o bien ocho comprimidos ordinarios (sin cubierta entérica) de un preparado enzimático potente. Algunos enfermos que reciben comprimidos ordinarios necesitan tratamiento coadyuvante para mejorar el tratamiento sustitutivo enzimático. Antagonistas de los receptores H_2, bicarbonato sódico e inhibidores de la bomba de protones son coadyuvantes eficaces. Los antiácidos con carbonato cálcico o hidróxido de magnesio no son útiles y, en realidad, pueden aumentar la esteatorrea. Diversos estudios han descrito la existencia de estenosis del colon en pacientes con fibrosis quística que recibían dosis extraordinariamente elevadas de preparados pancreáticos de gran potencia. Estas lesiones no se han descrito en adultos con pancreatitis crónica.

Las medidas de sostén consisten en restricción dietética y tratamiento farmacológico del dolor. La dieta debe ser moderada en grasas (30%), de elevado contenido proteínico (24%) y baja en carbohidratos (40%). La restricción de la ingestión de triglicéridos de cadena larga puede ser de ayuda en los pacientes que no responden de forma satisfactoria al tratamiento con enzimas pancreáticas. Los alimentos que contienen principalmente ácidos grasos de cadena media, que no requieren lipasa para su digestión, pueden ser beneficiosos. Debe ponerse especial énfasis en el tratamiento con analgésicos no narcóticos. Los pacientes así tratados para el alivio del dolor a menudo desarrollan adicción a estos fármacos sin que desaparezca el dolor.

Los pacientes con insuficiencia pancreática exocrina grave por ingestión de alcohol que continúan bebiendo tienen una elevada tasa de mortalidad (en una serie, el 50% de los pacientes que fueron seguidos durante cinco a 12 años murieron en ese período) y morbilidad importante (pérdida de peso, lasitud, déficit vitamínico y adicción a los narcóticos). La pancreatitis crónica conlleva importantes costes médico y social. Un estudio reciente comprobó que la pancreatitis provoca la jubilación en 11% de los pacientes que la padecen, cifra que representa 45% de todas las jubilaciones. En 87% de los pacientes con pancreatitis crónica incapaces de conservar un trabajo remunerado, el alcoholismo fue un factor contribuyente. Los pacientes con pancreatitis crónica consumen además una proporción importante de los recursos médicos. En 1987 en Estados Unidos, este diagnóstico fue responsable de 122 000 consultas ambulatorias y de 56 000 ingresos hospitalarios. El dolor puede disminuir si se mantiene la insuficiencia pancreática de carácter grave y progresiva. Si se persiste en la abstinencia y se emplea un tratamiento sustitutivo enérgico para la mala digestión o malabsorción, los pacientes evolucionan razonablemente bien.

Pancreatitis hereditaria

La pancreatitis hereditaria es una enfermedad infrecuente que se parece a la pancreatitis crónica, salvo por la temprana edad de comienzo y la presencia de factores hereditarios (participa un gen autosómico dominante con penetrancia incompleta). Una investigación amplia del genoma utilizando análisis de estirpe genética permitió identificar el gen de la pancreatitis hereditaria en el cromosoma 7. Las mutaciones en los codones de iones 29 (exón 2) y 122 (exón 3) del gen de tripsinógeno catiónico originan formas dominantes autosómicas de pancreatitis hereditaria. Las mutaciones del codón 122 originaron sustitución de la arginina correspondiente por otro

aminoácido, por lo regular histidina. La sustitución, cuando ocurre, elimina un sitio de autodestrucción de tripsina de seguridad, necesario para eliminar la tripsina que es activada prematuramente en el interior de la célula acinar. Estos pacientes sufren ataques repetitivos de dolor abdominal intenso que dura días a semanas. En los ataques agudos puede haber aumento de los valores séricos de amilasa y lipasa, pero por lo común son normales. Los enfermos terminan por presentar calcificación del páncreas, diabetes mellitus y esteatorrea, y además tienen mayor incidencia de carcinoma pancreático (la incidencia acumulativa llega a 40% a los 70 años de vida). Tales pacientes suelen necesitar descompresión de conductos para aliviar el dolor. Las molestias abdominales en parientes de sujetos con pancreatitis hereditaria deben despertar la sospecha de una pancreatopatía.

Mutaciones del gen del inhibidor de tripsina secretorio pancreático

El inhibidor de tripsina secretorio pancreático (*pancreatic secretory trypsin inhibitor*, PSTI) o SPINK1 es un péptido de 56 aminoácidos que inhibe específicamente la tripsina al bloquear físicamente su sitio activo. Dicho inhibidor actúa como el mecanismo de defensa de primera línea contra la activación prematura del tripsinógeno en la célula acinar. En fecha reciente se demostró que la frecuencia de mutaciones de SPINK1 en individuos con pancreatitis crónica idiopática aumenta en grado notable, lo cual sugiere que esas mutaciones podrían vincularse con la pancreatitis.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Tumores endocrinos del páncreas

→ ***Los tumores endocrinos del páncreas se exponen en el capítulo 329.***

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Otras afecciones

Páncreas anular

Cuando el primordio ventral del páncreas no experimenta la migración adecuada con el fin de establecer contacto con el primordio dorsal, un anillo de tejido pancreático rodea el duodeno. Este páncreas anular puede producir obstrucción intestinal en el recién nacido o en el adulto. Son posibles síntomas como pesadez posprandial, dolor epigástrico, náuseas y vómitos durante años antes de que se plantee este diagnóstico. Los datos radiográficos son dilatación simétrica de la porción proximal del duodeno con abultamiento de los recesos a cada lado de la banda anular, borramiento de la mucosa duodenal sin destrucción de ésta, acentuación de los datos en posición oblicua anterior derecha y ausencia de cambios en exploraciones repetidas. El diagnóstico diferencial debe establecerse con membranas duodenales, tumores del páncreas y el duodeno, úlcera péptica posbulbar, enteritis regional y adherencias. Los enfermos con páncreas anular presentan mayor incidencia de pancreatitis y úlcera péptica. Debido a éstas y a otras posibles complicaciones, el tratamiento es quirúrgico, incluso aunque la afección haya estado presente durante años. La duodenoyeyunostomía retrocólica es el método de elección, aunque algunos cirujanos recomiendan la gastrectomía de tipo Billroth II, la gastroenterostomía y la vagotomía.

Páncreas dividido

El páncreas dividido ocurre cuando los primordios embriológicos dorsal y ventral del páncreas no se fusionan, de modo que el drenaje pancreático se efectúa principalmente a través de la papila accesoria. Este trastorno es la variante anatómica congénita más frecuente del páncreas humano. Datos actuales indican que esta anomalía no es un factor predisponente para el desarrollo de pancreatitis en la gran mayoría de los enfermos que la presentan. No obstante, la combinación de páncreas dividido y orificio accesorio de pequeño tamaño podría producir una obstrucción del conducto dorsal. El problema es identificar al grupo de pacientes que presentan esta obstrucción dorsal. La canulación del conducto dorsal mediante ERCP no es tan sencilla como la del conducto ventral. Los pacientes con pancreatitis y páncreas dividido, demostrado mediante ERCP, deben recibir tratamiento con medidas conservadoras. En muchos de estos pacientes la pancreatitis es idiopática y no está relacionada con el páncreas dividido. La intervención quirúrgica o endoscópica sólo está indicada cuando fracasan los métodos anteriores. Si se puede demostrar la existencia de una notable dilatación del conducto dorsal se debe efectuar la descompresión quirúrgica de dicho

conducto. Todavía no se ha definido el tratamiento adecuado para los pacientes sin dilatación del conducto dorsal. Es preciso subrayar que el aspecto en la ERCP de un páncreas dividido (un conducto ventral de pequeño calibre con un patrón arborescente) se puede confundir con una obstrucción del conducto pancreático principal por una masa.

Macroamilasemia

En la macroamilasemia, la amilasa circula en la sangre en una forma polimérica demasiado grande para ser excretada con facilidad por el riñón. El paciente con este trastorno tiene aumento de la amilasa sérica, decremento de la amilasa urinaria y una proporción C_{am}/C_{cr} inferior a 1%. La presencia de macroamilasa se puede demostrar por cromatografía sérica. La prevalencia de la macroamilasemia es de 1.5% de la población hospitalaria adulta global no alcohólica. Esta afección suele descubrirse de manera fortuita y no guarda relación con enfermedades del páncreas o de otros órganos.

En la actualidad se ha documentado la presencia de macrolipasemia en varios pacientes con cirrosis o con linfoma no hodgkiniano. La ecografía y la CT del páncreas de estos pacientes eran normales. Se comprobó que la lipasa formaba complejos con la inmunoglobulina A. Por tanto, debe tenerse en cuenta la posibilidad de que haya *al mismo tiempo* macroamilasemia y macrolipasemia en pacientes con concentraciones sanguíneas elevadas de estas enzimas.

NOTA DE AGRADECIMIENTO

Este capítulo representa una versión revisada del capítulo de los Dres. Norton J. Greenberger, Phillip P. Toskes y Kurt J. Isselbacher de las ediciones anteriores de este libro.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Andriulli A et al: Meta-analysis of somatostatin, octreotide, and gabexate mesilate in the therapy of acute pancreatitis. Aliment Pharmacol Ther 12:237, 1998 [PMID: 9570258]

Draganov P, Toskes PP: Chronic pancreatitis. Curr Opin Gastroenterol 18:558, 2002

Durie PR: Pancreatic aspects of cystic fibrosis and other inherited causes of pancreatic dysfunction. Med Clin North Am 84(3):609, 2000

Entemad B, Whitcomb DC: Chronic pancreatitis: Diagnosis, classification, and new genetic developments. Gastroenterology 120:682, 2001

Forsmark CE: The diagnosis of chronic pancreatitis. Gastrointest Endosc 52:293, 2000 [PMID: 10922118]

Freeman ML et al: Risk factors for post-ERCP pancreatitis: A prospective, multicenter study. Gastrointest Endosc 54:425, 2001 [PMID: 11577302]

Gelteck CJ: Severe hypertriglyceridemia and pancreatitis when estrogen replacement therapy is given to hypertriglyceridemic women. J Lab Clin Med 123:59, 1994

Gress F et al: Endoscopic ultrasound-guided celiac plexus block for managing abdominal pain associated with chronic pancreatitis: A prospective single center experience. Am J Gastroenterol 96:409, 2001 [PMID: 11232683]

Lehman GA, Sherman S: Diagnosis and therapy of pancreas divisum. Gastrointest Endosc Clin North Am 8(1):57, 1998

Lowenfels AB et al: Prognosis of chronic pancreatitis: An international multicenter study. Am J Gastroenterol 89:1467, 1994 [PMID: 8079921]

Montorsi M et al: Efficacy of octreotide in the prevention of pancreatic fistula after elective pancreatic resections: A prospective, controlled randomized clinical trial. Surgery 117:26, 1995 [PMID: 7809832]

Noone PG et al: Cystic fibrosis gene mutations and pancreatitis risk: Relation to epithelial ion transport and trypsin gene mutations. Gastroenterology 121:1310, 2001 [PMID: 11729110]

Okazaki K et al: Recent concept of autoimmune-related pancreatitis. J Gastroenterol 36:293, 2001 [PMID: 11388391]

Sharma VR, Howden CW: Antibiotic prophylaxis in acute necrotizing pancreatitis. A meta-analysis. Pancreas 22:28, 2001 [PMID: 11138967]

Singh V, Toskes PP: Medical therapy for chronic pancreatitis pain. Curr Gastroenterol Rep 5:110, 2003 [PMID: 12631450]

Somogyi L et al: Recurrent acute pancreatitis: An algorithmic approach to identification and elimination of inciting factors. Gastroenterology 120:708, 2001 [PMID: 11179245]

Steer M: Pancreatitis severity: Who calls the shots? Gastroenterology 122:1168, 2002 [PMID: 11910369]

Warshaw AL et al: AGA technical review: Treatment of pain in chronic pancreatitis Gastroenterology 115:765, 1998 [PMID: 9721175]

Whitcomb DC et al: Hereditary pancreatitis is caused by a mutation in the cationic trypsinogen gene. Nat Genet 13:141, 1996

Whitcomb DC: Genetic predispositions to acute and chronic pancreatitis. Med Clin North Am 84 (2):531, 2000

Whitcomb DC: How to think about SPINK and pancreatitis. Am J Gastroenterol 97:1085, 2002 [PMID: 12014708]

Yaday Y et al: A critical evaluation of laboratory tests in acute pancreatitis. Am J Gastroenterol 97:1309, 2002

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies