

**ACTAS DE LA  
ASOCIACIÓN ARGENTINA DE CIRUGÍA**

Registro Nacional de la Propiedad Intelectual N° 687.145

---

**Septuagésimo Primero  
Congreso Argentino de Cirugía**

**Cuadragésimo Cuarto Congreso Argentino  
de Cirugía Torácica**

**Vigésimo Quinto Congreso Argentino  
de Coloproctología**

**Vigesimoséptimas Jornadas Argentinas  
de Angiología y Cirugía Cardiovascular**

**Noveno Congreso Sudamericano  
de Cirugía Torácica**

**Primeras Jornadas Nacionales de Médicos Residentes  
de Cirugía General**

Buenos Aires, 2000

Publicado bajo la dirección del  
COMITÉ DE PUBLICACIONES DE LA  
ASOCIACIÓN ARGENTINA DE CIRUGÍA  
Marcelo T. de Alvear 2415  
(1122) BUENOS AIRES

## **ASOCIACIÓN ARGENTINA DE CIRUGÍA COMISIÓN DIRECTIVA**

Presidente: Jorge R. Defelitto  
Vicepresidente 1°: H. Pablo Curutchet  
Vicepresidente 2°: Eduardo N. Saad  
Secretario General: Alberto H. Cariello  
Secretario de Actas: Hugo A. García  
Tesorero: Roberto H. Lamy  
Protesorero: Mario L. Benati

### **VOCALES**

Roberto A. De Rosa, Osvaldo González Aguilar, Jorge L. Manrique y Jorge M. Merello Larolies

### **VOCALES SUPLENTES**

Dario E. Berkowski, Francisco López Raffo, Angel Pierini, Marcelo C. Terrés, Enrique Toll y Gabriel Zutelma

### **DIRECTOR**

Martín E. Mihura

### **SECRETARIA EJECUTIVA**

Victoria I. de Colset

### **CONSEJO CONSULTIVO**

Héctor D. Santángelo, Alfredo Martínez Marull, Claudio Barredo, Frutos E. Ortiz, Luis V. Gutiérrez y Leonardo H. Mc Lean

### **COMITÉ DE PUBLICACIONES**

#### **PRESIDENTE**

Rodolfo O. Moyano Ojea

#### **VICEPRESIDENTE**

Eduardo F. Danguise

### **REVISTA ARGENTINA DE CIRUGÍA**

#### **DIRECTOR**

Angel N. Bracco

#### **SECRETARIOS DE REDACCIÓN**

José M. Almanza

Juan E. Alvarez Rodríguez

Julio Baldi

Conrado C. Cimino

H. Pablo Curutchet

Horacio Della Torre

Claudio Iribarren

B. Blas Mancini

Alejandro S. Oría

M. Raúl Pujato

Florentino A. Sanguinetti

#### **EDITOR JEFE**

Eduardo B. Arribalzaga

### **COMITÉ CIENTÍFICO Y DE EDUCACIÓN**

#### **PRESIDENTE**

Carlos A. Apestegui

#### **VICEPRESIDENTE**

Juan Pekolj

### **COMITÉ COLEGIO ARGENTINO DE CIRUJANOS**

#### **PRESIDENTE**

Amílcar Vaccario

#### **VICEPRESIDENTE**

Jorge L. Nazar

### **COMITÉ DE ASUNTOS PROFESIONALES**

#### **PRESIDENTE**

Daniel L. Debonis

#### **VICEPRESIDENTE**

Héctor D. Vuolo

**SEPTUAGÉSIMO PRIMERO CONGRESO ARGENTINO DE CIRUGÍA**

**CUADRAGÉSIMO CUARTO CONGRESO ARGENTINO  
DE CIRUGÍA TORÁCICA**

**VIGÉSIMO QUINTO CONGRESO ARGENTINO  
DE COLOPROCTOLOGÍA**

**VIGESIMOSEPTIMAS JORNADAS ARGENTINAS  
DE ANGIOLOGÍA Y CIRUGIA CARDIOVASCULAR**

**Buenos Aires, 6 al 10 de noviembre de 2000**

**COMITÉ EJECUTIVO**

**PRESIDENTE**

Eduardo N. Saad

**VICEPRESIDENTE**

Luis Gramática

**SECRETARIO GENERAL**

Alberto H. Cariello

**SECRETARIOS**

Martín H. Hansen, Oscar M. Mazza, Leonardo F. Serrano  
y Angel M. Vannelli

**CAPÍTULO**

**SOCIEDAD ARGENTINA  
DE CIRUGÍA TORÁCICA  
COMISIÓN DIRECTIVA**

**PRESIDENTE**

Jorge L. Nazar

**VICEPRESIDENTE**

Eduardo G. Collía

**SECRETARIO GENERAL**

Pedro A. Gómez

**SOCIEDAD ARGENTINA  
DE COLOPROCTOLOGÍA**

**PRESIDENTE**

Manfredo A. Fischer

**VICEPRESIDENTE**

Fernando Bonadeo Lasalle

**SECRETARIO GENERAL**

Jorge A. Hequera

**PRESIDENTE DEL COMITÉ CONGRESO  
DE COLOPROCTOLOGÍA**

Jorge A. Rodríguez Marín

**ASOCIACIÓN ARGENTINA DE ANGIOLOGÍA  
Y CIRUGÍA CARDIOVASCULAR**

**PRESIDENTE**

Roberto R. Battellini

**VICEPRESIDENTE**

Santiago A. Muzzio

**SECRETARIO GENERAL**

Miguel Rubio

## PRESIDENTES DE LOS CONGRESOS DE LA ASOCIACIÓN ARGENTINA DE CIRUGIA

|                  |        |                                 |                      |        |                            |
|------------------|--------|---------------------------------|----------------------|--------|----------------------------|
| Primero          | (1928) | R. Armando Marotta              | Trigesimosexto       | (1965) | Alberto E. Baila           |
| Segundo          | (1930) | Eduardo F. Beláustegui          | Trigesimoséptimo     | (1965) | Guillermo Belleville       |
| Tercero          | (1931) | Ernesto Romagosa                | Trigesimooctavo      | (1967) | Anibal J. Introzzi         |
| Cuarto           | (1932) | Arturo Zabala                   | Trigesimonoveno      | (1968) | Iván Goñi Moreno           |
| Quinto           | (1933) | Enrique Finochietto             | Cuadragésimo         | (1969) | Adolfo M. Ray              |
| Sexto            | (1934) | José Arce                       | Cuadragésimoprimer   | (1970) | Andrés A. Santas           |
| Séptimo          | (1935) | Marcelo Viñas                   | Cuadragésimosegundo  | (1971) | Juan V. Gurruchaga         |
| Octavo           | (1936) | Alejandro Ceballos              | Cuadragésimotercero  | (1972) | Diego E. Zavaleta          |
| Noveno           | (1937) | Luis A. Tamini                  | Cuadragésimocuarto   | (1973) | Julio V. Uriburu           |
| Décimo           | (1938) | José M. Jorge                   | Cuadragésimoquinto   | (1974) | Jorge Sánchez Zinny        |
| Undécimo         | (1939) | Roberto Solé                    | Cuadragésimosexto    | (1975) | José M. Mainetti           |
| Dodécimo         | (1940) | Alberto Baraldi                 | Cuadragésimoséptimo  | (1976) | José A. García Castellanos |
| Decimotercero    | (1941) | Arnaldo Caviglia                | Cuadragésimooctavo   | (1977) | Armando G. Russo           |
| Decimocuarto     | (1942) | Carlos Robertson Lavalle        | Cuadragésimonoveno   | (1978) | Angel N. Bracco            |
| Decimoquinto     | (1943) | Oscar Copello                   | Quincuagésimo        | (1979) | Clemente J. Morel          |
| Decimosexto      | (1944) | Pablo E. Mirizzi                | Quincuagesimoprimer  | (1980) | Alberto E. Laurence        |
| Decimoséptimo    | (1945) | Rodolfo E. Pasman               | Quincuagesimosegundo | (1981) | Juan J. Boretti            |
| Decimooctavo     | (1947) | Manuel Ruiz Moreno              | Quincuagesimotercero | (1982) | Wolfgang G. Lange          |
| Decimonoveno     | (1948) | Oscar J. Carnes                 | Quincuagesimocuarto  | (1983) | Miguel A. Figueroa         |
| Vigésimo         | (1949) | Adolfo E. Landívar              | Quincuagesimoquinto  | (1984) | Jorge Manrique             |
| Vigesimoprimer   | (1950) | Deilor del Valle                | Quincuagesimosexto   | (1985) | Arturo E. Wilks            |
| Vigesimosegundo  | (1951) | Vicente Gutiérrez               | Quincuagesimoséptimo | (1986) | Eduardo Schieppati         |
| Vigesimotercero  | (1952) | Juan M. Allende                 | Quincuagesimooctavo  | (1987) | H. P. P. J. Achával Ayerza |
| Vigesimocuarto   | (1953) | Carlos J. Allende               | Quincuagesimonoveno  | (1988) | Enrique M. Beveraggi       |
| Vigesimoquinto   | (1954) | Federico E. Christman           | Sexagésimo           | (1989) | Vicente P. Gutiérrez       |
| Vigesimosexto    | (1955) | Alejandro J. Pavlovsky          | Sexagesimoprimer     | (1990) | Jorge M. Moroni            |
| Vigesimoséptimo  | (1956) | José A. Caeiro                  | Sexagesimosegundo    | (1991) | Santiago G. Perera         |
| Vigesimooctavo   | (1957) | Carlos E. Ottolenghi            | Sexagesimotercero    | (1992) | Héctor D. Santángelo       |
| Vigesimonoveno   | (1958) | Carlos E. Velasco Suárez        | Sexagesimocuarto     | (1993) | Alfredo Martínez Marull    |
| Trigésimo        | (1959) | Mario M. J. Brea                | Sexagesimoquinto     | (1994) | Claudio Barredo            |
| Trigesimoprimer  | (1960) | Wenceslao Tejerina Fotheringham | Sexagesimosexto      | (1995) | Frutos E. Ortiz            |
| Trigesimosegundo | (1961) | Angel F. San Martín             | Sexagesimoséptimo    | (1996) | Luis V. Gutiérrez          |
| Trigesimotercero | (1962) | Juan R. Michans                 | Sexagesimooctavo     | (1997) | Leonardo H. Mc Lean        |
| Trigesimocuarto  | (1963) | Alfredo Llamblas                | Sexagesimonoveno     | (1998) | Jorge R. Defelitto         |
| Trigesimoquinto  | (1964) | José E. Rivarola                | Septuagésimo         | (1999) | H. Pablo Curutchet         |
|                  |        |                                 | Septuagesimoprimer   | (2000) | Eduardo N. Saad            |

## CONTENIDO

---

AÑO 2000

NÚMERO EXTRAORDINARIO

---

### RELATO OFICIAL

#### "FISIOPATOLOGÍA QUIRÚRGICA DEL APARATO DIGESTIVO"

*PROF. DR. JORGE A. SIVORI MAAC FACS*

*DR. PABLO F. ARGIBAY MAAC*

*DR. DEMETRIO CAVADAS MAAC*

*DR. GUILLERMO OJEA QUINTANA MAAC*

*Del Servicio de Cirugía General, Hospital Italiano de Buenos Aires*

#### COLABORADORES

*DRES. OSCAR M. MAZZA, AXEL BESKOW*

*Del Servicio de Cirugía General, Hospital Italiano de Buenos Aires*

*DR. ADRIÁN GADANO*

*De la Sección Hepatología, Hospital Italiano de Buenos Aires*

## Índice de contenidos

### Prólogo

#### A. Fisiopatología general:

|                                              |    |
|----------------------------------------------|----|
| 1. Introducción .....                        | 11 |
| 2. Fisiopatología del endotelio .....        | 12 |
| 3. Fisiología molecular .....                | 16 |
| 4. Fisiopatología genética .....             | 17 |
| 5. Fisiopatología molecular del cáncer ..... | 19 |
| 6. Apéndices .....                           | 28 |
| 7. Fisiología de la motilidad .....          | 28 |

#### B. Fisiopatología especial:

|                                                                                    |     |
|------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 1. Esófago y estómago .....                                                        | 32  |
| 1.1 Esófago .....                                                                  | 32  |
| Anatomía funcional .....                                                           | 32  |
| Sector superior- deglución .....                                                   | 33  |
| Sector medio-transporte .....                                                      | 36  |
| Sector inferior-mecanismo antirreflujo .....                                       | 44  |
| 1.2 Estómago .....                                                                 | 59  |
| Anatomía funcional .....                                                           | 59  |
| Secreción gástrica .....                                                           | 59  |
| Fisiopatología de la enfermedad ulcerosa .....                                     | 68  |
| Enfoque terapéutico .....                                                          | 71  |
| Alteraciones de la motilidad .....                                                 | 71  |
| 2. Intestino delgado y el colon .....                                              | 75  |
| 2.1 Mucosa intestinal .....                                                        | 75  |
| Fisiología normal y patológica de la respuesta inmune asociada a mucosas .....     | 75  |
| Fisiopatología de los procesos de injuria a la mucosa intestinal .....             | 78  |
| Fisiopatología de los estados de isquemia y perfusión intestinal .....             | 80  |
| Fisiopatología molecular de la sepsis asociada a la permeabilidad intestinal ..... | 83  |
| Barrera intestinal .....                                                           | 84  |
| 2.2 Procesos inflamatorios del intestino delgado y el colon .....                  | 86  |
| Apendicitis .....                                                                  | 86  |
| Diverticulitis .....                                                               | 86  |
| Lesiones radiantes intestinales .....                                              | 87  |
| Enfermedad inflamatoria intestinal .....                                           | 88  |
| Inflamación del reservorio ileal .....                                             | 91  |
| 2.3 Obstrucción intestinal .....                                                   | 94  |
| Fluidos y electrolitos .....                                                       | 94  |
| Alteraciones locales y sistémicas en el íleo mecánico simple .....                 | 95  |
| 2.4 Trastornos motores .....                                                       | 100 |
| Hipomotilidad intestinal .....                                                     | 100 |
| Enfermedad diverticular del colon .....                                            | 103 |

|                                                  |     |
|--------------------------------------------------|-----|
| 2.5 Hemorragia colónica .....                    | 107 |
| Irrigación intramural del colon .....            | 107 |
| Enfermedad diverticular del colon .....          | 107 |
| Angiodisplasias colónicas .....                  | 108 |
| 4. Vías biliares, vesícula biliar e hígado ..... | 109 |
| Litiasis biliar .....                            | 112 |
| Obstrucción biliar .....                         | 119 |
| Hipertensión portal .....                        | 125 |
| Resecciones hepáticas y regeneración .....       | 132 |
| Figuras .....                                    | 145 |

## PROLOGO

La adjudicación de un Relato en el Congreso Argentino de Cirugía implica para los designados un altísimo honor, ya que presupone el reconocimiento de la Asociación Argentina de Cirugía, y de sus miembros, a la idoneidad de los relatores en el tema a tratar. Al mismo tiempo significa para quienes lo aceptan una responsabilidad que obliga a un gran esfuerzo y no permite fracasos. No nos ruboriza manifestar a nuestros pares las dudas que nos acecharon antes de aceptar la tarea. El tema elegido por nuestros consocios "Fisiopatología quirúrgica del tubo digestivo", no apuntaba a una patología determinada, mas bien involucraba a distintas especialidades dentro de la llamada Cirugía General y además se apartaba de los títulos clásicos para involucrarnos no en la cirugía propiamente dicha, sino en otros aspectos de la medicina que los cirujanos no manejamos a diario. Física, química genética, fisiología, etc. no son disciplinas para nosotros, habituales.

Fueron necesarias varias reuniones entre las autoridades de la Asociación y el propuesto para el Relato para concluir que en realidad el ofrecimiento fue hecho no a una persona, ni siquiera a un servicio quirúrgico; mas bien el reconocimiento a una Institución que al entender de las autoridades de la Asociación estaba en condiciones de aunar el conocimiento de cirujanos, clínicos, hepatólogos, genetistas e investigadores; para un tema que sobrepasaba las posibilidades de un solo cirujano. Además fue imprescindible fijar los límites y alcances del Relato, dada las exigencias que el reglamento del mismo especifica y la amplitud de los temas a tratar. Es por ello que optamos por circunscribir los distintos tópicos a analizar aspec-

tos fisiopatológicos de la cirugía del esófago, estómago, duodeno, intestino delgado y colon por una parte e hígado y vías biliares por la otra. Hemos excluido el páncreas, por entender que las patologías del mismo fueron tratadas en Relatos recientes y porque se excedería más allá de lo razonable, el número de páginas autorizadas.

Nadie duda que los espectaculares avances de la medicina ha complejizado enormemente la tarea médica. Es por ello que el trabajo en equipo se ha impuesto sobre el trabajo individual. Por tal razón propusimos, por la complejidad del tema ya señalada, a las autoridades de la Asociación que me acompañaran en la tarea en calidad de Relatores a los Dres. Guillermo Ojea Quintana, Demetrio Cavadas y Pablo Argibay y como colaboradores a los Dres. Oscar Mazza, Adrian Gadano y Axel Beskow. Era a nuestro entender, la única manera seria de llevar a cabo nuestro cometido.

Corresponde ahora que expresemos los autores, nuestro profundo agradecimiento a la Asociación Argentina de Cirugía por el honor dispensado, al Hospital Italiano de Buenos Aires, por haber permitido nuestro desarrollo personal y en equipo, a todos los médicos y cirujanos que desde la Facultad de Medicina y en nuestro Hospital, nos guiaron y enseñaron la difícil misión del médico, a los integrantes pasados y actuales, residentes incluidos, de nuestro Servicio de Cirugía General del Hospital Italiano, sin cuya benevolencia y comprensión este trabajo no hubiera sido posible. Por último el reconocimiento a nuestras familias, que con tolerancia, supieron disimular el tiempo y atención que les fue quitado y sin duda merecían. A todos muchísimas gracias.

## FISIOPATOLOGÍA QUIRÚRGICA DEL APARATO DIGESTIVO

### FISIOPATOLOGÍA GENERAL

Pablo Argibay

#### 1. INTRODUCCIÓN

La fisiopatología quirúrgica constituye el enfoque científico de la cirugía. Desde el momento en que el cirujano busca mecanismos productores de enfermedad sobre los cuales actuar, su acción se torna racional.

Como en toda actividad científica, en el abordaje de la fisiopatología existen observaciones empíricas y sin lugar a dudas en la actividad quirúrgica éstas son imprescindibles; sin embargo, lo que enriquece a la ciencia es el descubrimiento de leyes y, fundamentalmente, la descripción de entidades no observables directamente pero de gran poder explicativo y aún predictivo (teorías).

Se dijo en forma repetida que el cirujano es técnico en cuanto ejerce una actividad manual dependiente de sus destrezas y habilidades personales, es un tecnólogo en cuanto aplica conocimientos científicos para alterar situaciones corporales diversas e incurre en el terreno científico cuando utiliza hipótesis explicativas y se permite poner a prueba su poder predictivo, sea esto en el laboratorio, el quirófano o la cama del paciente.

La moderna fisiopatología quirúrgica no desplaza ni a la técnica ni a la tecnología, pero indudablemente las complementa permitiendo una práctica más eficiente.

#### El enfoque de este relato

Independientemente de alguna situación muy específica, el enfoque de este relato será de tipo sistémico. Básicamente, no se darán explicaciones globales del tipo "sindrómicas", pero tampoco se dará un conocimiento detallado de cada elemento participante en un determinado estado. Antes bien se intentará en todo momento caracterizar a la fisiopatología quirúrgica como un estado dinámico

de interacción entre componentes normalmente presentes en diversos estados del individuo, algunos de los cuales por sus características (asociación a enfermedad), serán considerados fisiopatológicos. Se entenderá, entonces, como **fisiopatológico** un estado emergente que resulta de una disposición particular de esos componentes. El caso típico, mencionado repetidamente a lo largo de este relato, es el de la inflamación. Los componentes normales de los sistemas específicos e inespecíficos del sistema inmune del organismo interaccionan permanentemente entre su activación y una retroalimentación negativa limitante de esta activación. Sin embargo, frente a una disposición particular de los elementos del sistema, resultante de la presencia de diversos factores propios (autoinmunidad) o externos (presencia de antígenos foráneos) emerge un nuevo estado caracterizado como inflamación local o sistémica. Este estado fisiopatológico, obviamente, es dependiente de cada individuo y de la combinación dinámica de factores que se presentan a cada momento. Sin embargo, puede extenderse a la generalidad de los individuos cuando se comprenden los mecanismos fisiológicos normalmente presentes en todos los individuos y las combinaciones que determinan cada estado del organismo, algunos de los cuales tenderán en un momento particular características de nocividad. Esta generalización permitirá un abordaje global y general de todos los pacientes ajustado a las características particulares de cada uno.

En el enfoque sistémico se describen las partes, se les otorga un lugar en la estructura y se priorizan las situaciones resultantes de determinadas interacciones.

En general, dichas interacciones caracterizan un estado del individuo denominado «fisiológico»; el desvío de este estado traducido en síntomas o tendencia a la enfermedad caracterizará un estado denominado «fisiopatológico».

Este enfoque incluye necesariamente un conocimiento de la fisiología llamada normal en los di-

ferentes niveles de complejidad, desde moléculas hasta el organismo entero. El conocimiento de las estructuras más frecuentes explicará y predecirá diversas situaciones clínicas quirúrgicas.

### Un enfoque general:

Independientemente del órgano afectado, la fisiopatología quirúrgica envuelve en general las siguientes situaciones:

- Alteraciones inflamatorias
- Alteraciones de la coagulación = hemorragia y trombosis
- Oncogénesis
- Otras alteraciones específicas (ej.: motoras, secretoras)

## 2. FISIOPATOLOGÍA DEL ENDOTELIO

### Inflamación y trombosis:

Desde fines de la década del 80, se plantea que el sistema endotelio-citoquinas-células circulantes es el escenario de complejas interacciones involucradas en las reacciones fisiológicas de inflamación, hemostasia, respuesta inmune, angiogénesis y hematopoyesis<sup>1</sup>.

Un concepto interesante conocido morfológicamente desde los 60, pero con una connotación dinámica a principios de los 80, es el de activación endotelial<sup>2</sup>. En su concepción inicial por Cotran y Pober<sup>3</sup>, se planteó que determinadas moléculas producidas por células del sistema inmune y con acción local estimuladora (citoquinas) actuaban sobre la célula endotelial induciendo alteraciones estructurales y funcionales importantes en el inicio y evolución de fenómenos como la inflamación local, el shock séptico, la hipersensibilidad retardada y la vasculitis. Las conclusiones iniciales resultaron de la evaluación experimental de sistemas *in vitro* relativamente sencillos, en los cuales las células endoteliales en cultivo eran estimuladas por las citoquinas conocidas como interleuquina 1 (IL-1) y factor de necrosis tumoral (TNF $\alpha$ ), y por el factor derivado de la pared de las bacterias Gram (-), conocido como endotoxina o lipopolisacárido (LPS)<sup>4</sup>.

La década del 90 fue la década de la comprensión de los fenómenos inflamatorios en términos de lo que ocurre a nivel endotelial. J. Pober y R. Cotran siguieron la literatura clásica acerca de los

fenómenos inflamatorios. Sin embargo, le dieron un sustrato biológico a nivel celular.

La situación podría delinearse esquemáticamente como sigue:

**Injuria local:** Frente a un estímulo local caracterizado por la presencia de mediadores de acción rápida (trombina, histamina o leucotrienos), la célula produce prostaciclina (PGI<sub>2</sub>), poderoso vasodilatador local. Si las células fueron estimuladas con TNF $\alpha$  o IL-1 $\beta$ , la respuesta es mayor; sin embargo, la forma de acción de los primeros mediadores (trombina, etc.) difiere de la de estos últimos. Las citoquinas actúan lentamente ya que su acción depende de la síntesis proteica por la célula blanco (el endotelio); ésta en analogía con el macrófago se dice que es *activada* y adquiere nuevas propiedades funcionales. La acción rápida de la trombina y otros mediadores es asimilada más a una acción de tipo estímulo-respuesta (similar a la contracción muscular) y se dice del endotelio que *sufre* este proceso que es *estimulado*.

Pober y Cotran describen, entonces, los recientemente conocidos vasodilatadores y vasoconstrictores locales (óxido nítrico y endotelinas, respectivamente).

**Adhesión y trans migración leucocitaria:** En el modelo original, los autores se plantean que el leucocito disminuye su velocidad lineal debido a un aumento en la permeabilidad local de la vena post-capilar en el sitio de inflamación. Este aumento de permeabilidad se debería a: 1) Contracción de la célula endotelial; 2) Reorganización de la unión entre células endoteliales; 3) Lisis con o sin retracción y denudación endotelial.

La consecuencia es una pérdida de moléculas hacia el espacio extravascular con estasis sanguínea. Como en el caso de los cambios hemodinámicos, existen alteraciones rápidas y reversibles inmediatamente y alteraciones lentas dependientes de síntesis proteica y cambios duraderos en el citoesqueleto endotelial.

El detenimiento leucocitario está acompañado de injuria local por la liberación de tóxicos celulares tales como los radicales libres del oxígeno y el nitrógeno.

El segundo factor de fijación leucocitaria es el aumento local de fuerzas de adhesión. En este modelo, los autores sugieren que la adherencia es un fenómeno activo dependiente del leucocito y del endotelio. El leucocito, sabemos hoy, también es activado y responde expresando en superficie

moléculas de adhesión como las L-selectinas; como contrapartida, el endotelio expresa, por una parte, ligandos de L-selectina y, por otra parte, su propia selectina (E-selectina). El concepto es el de una interacción dinámica de glicoproteínas de superficie entre el endotelio, las plaquetas y los leucocitos. La pérdida de impulso inicial se transforma en lo que se denomina rolido del leucocito sobre el endotelio. A medida que rueda el leucocito pierde velocidad y se adhiere cada vez más; sin embargo, la interacción es aún débil. Las señales subsecuentes se caracterizan por un anclaje fuerte a través de uniones a medida más estrechas e irreversibles. La consecuencia final es una adhesión endotelial firme que se continúa con el pasaje de algunos leucocitos hacia el espacio parenquimatoso.

Producida la trans migración endotelial, evidenciada histológicamente como infiltrado inflamatorio, se produce un cambio poblacional dependiente del tiempo que media desde el estímulo inicial, caracterizado por un desplazamiento de los neutrófilos iniciales por células mononucleares. Este cambio se debe a una señal inicial sobre el endotelio, el cual activa su síntesis de proteínas en forma secuencial. En estadios más avanzados, las moléculas de adhesión son predominantemente atractores de mononucleares, los cuales en este momento también han alterado su superficie para adaptarse a la zona de atracción (Ver moléculas de adhesión celular).

Como se puede observar, el fenómeno de activación endotelial es un hecho dinámico y complejo donde pesan más las interacciones que las piezas aisladas. Esto tiene importancia experimental y terapéutica. Los modelos experimentales consistentes en la utilización de pocas variables a menudo producen efectos contradictorios con la clínica como consecuencia de la ausencia de algunas variables.

En clínica, la acción terapéutica sin conocimiento de la secuencia e interacción de eventos puede llevar a efectos nulos; por ejemplo, la utilización de terapéuticas anti-citoquinas cuando la inflamación está instalada es ineficaz ya que la síntesis proteica que estas citoquinas han desencadenado se disparó en etapas probablemente asintomáticas o tempranas.

En síntesis, esta aproximación inicial nos presenta la inflamación como un fenómeno dinámico, secuencial y lleno de interacciones. La cadena de eventos puede ser sintetizada (a costa de sobre-

simplificación) como se observa en la cadena de eventos descritos en la Figura 1.

### Un modelo más abarcativo

El modelo descrito fue utilizado principalmente para explicar eventos inflamatorios e inmunitarios; sin embargo, la utilización de un verdadero paradigma endotelial requiere que puedan ser abarcados bajo su cobertura fenómenos aparentemente disímiles, de interés común para el cirujano. La Figura 2 ilustrará el concepto<sup>5</sup>.

Independientemente de la nomenclatura en permanente cambio, la riqueza del modelo reside en no reducir un determinado estado orgánico a una citoquina, sino más bien en jerarquizar la red de comunicaciones. La enfermedad puede así verse como un desajuste de esta interacción fisiológica, independientemente de la entidad. Fenómenos aparentemente disímiles, como puede ser el caso de la angiogénesis tumoral, la inflamación y los fenómenos autoinmunes, pueden estar relacionados y de hecho lo están, como lo prueban diversos eventos clínicos. El desbalance inmunológico luego de una resección tumoral, el fenómeno de inflamación sistémica luego de la manipulación tumoral, la reciente evidencia del crecimiento tumoral residual luego de una resección aparentemente oncológica en el hígado, son algunos de los ejemplos.

Por otra parte, la visión mecanicista del endotelio como una barrera física es reemplazada por una concepción biológica dinámica en la cual la célula endotelial, punto inicial de numerosas injurias de interés quirúrgico, es vista como una célula metabólicamente activa con funciones especializadas participantes en la coagulación, la contracción y relajación del músculo liso, la permeabilidad activa y la adherencia leucocitaria, entre otras.

Entidades diversas, como el síndrome de distress respiratorio, la insuficiencia renal postoperatoria y la coagulopatía por consumo, tienen de esta manera un marco conceptual común<sup>6</sup>.

### Bases moleculares de la activación endotelial

La Figura 3 representa una simplificación de las funciones de las células endoteliales en reposo.

En primer lugar, las estrechas uniones entre las células endoteliales forman una barrera que delimita componentes y funciones de los espacios intravascular, extravascular y extracelular. La célula endo-

telial tiene predominantemente una actividad anticoagulante. Entre otras moléculas de superficie, se destacan el heparan sulfato y la trombomodulina. El primero es una proteína central con cadenas de glicosaminoglicanos anticoagulantes unidos a ella. La antitrombina III unida a estos residuos interfiere con la acción de la trombina, una molécula procoagulante.

También asociada al heparan sulfato se encuentra la enzima superóxido dismutasa (SOD), encargada de disminuir el daño por radicales libres del oxígeno producidos, entre otros, por los neutrófilos activados frente a numerosos estímulos.

La trombomodulina es una molécula reguladora de la trombina. En presencia de la interacción trombomodulina-trombina, la proteína C presente en sangre se activa y junto a otra proteína plasmática, la proteína S, interfiere en la cascada de la coagulación fraccionando los factores de la coagulación Xa y VIIIa. La alteración de este mecanismo regulador por el déficit congénito de alguno de sus factores lleva a estados procoagulantes latentes que se disparan frente a estímulos menores. Tal es el caso de la trombosis de la vena mesentérica por déficit de proteína C.

Por otra parte, el endotelio tiene en superficie diferentes moléculas reguladoras del complemento. La acción de este último con propiedades liticas sobre diversos patógenos sería perjudicial para el propio endotelio de no existir estas moléculas reguladoras.

La injuria endotelial puede provenir de distintos factores: fuerzas de tensión mecánica, sección quirúrgica, patógenos ambientales, reacción autoinmune, rechazo a trasplantes, moléculas tóxicas derivadas de la pared de bacterias y trauma directo.

La respuesta endotelial es inmediata y, con fines didácticos, dividida en:

1- *Alteraciones de barrera*: las células se contraen y separan de sus vecinos, perdiendo el endotelio su capacidad compartimentadora. Se expone la matriz subendotelial, se pierde la integridad de membrana y las proteínas extravasadas llevarán primero al edema y luego a la fibrosis y daño definitivo. El ejemplo más claro es el síndrome de *distress* respiratorio. En esta entidad, en sus inicios el endotelio estimulado puede simplemente responder permeando líquidos (edema pulmonar agudo); sin embargo, en la medida en

que se genera una respuesta inflamatoria se producen cambios morfológicos y funcionales dependientes de la síntesis proteica y que llevan a la irreversibilidad del cuadro con fibrosis e incapacidad funcional.

2- *Regulación positiva de moléculas de adhesión*: la célula endotelial activada envía a su núcleo señales para iniciar la síntesis de proteínas, algunas de las cuales no se encuentran constitutivamente expresadas. La aparición en superficie de estas proteínas crea cambios funcionales importantes. Tal es el caso de la E-selectina, una molécula de adhesión con afinidad por su contrapartida leucocitaria (ligando de E-selectina). Las células circulantes del sistema inmune son desaceleradas y se acumulan en el sitio de activación. Paralelamente las células del endotelio vascular pasan a expresar en superficie moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHCII), las cuales transforman a las células endoteliales en células presentadoras de antígenos (APCs) participantes en reacciones inmunitarias a nivel local. Los neutrófilos reclutados en el lugar de activación liberan metabolitos tóxicos, en especial radicales libres.

3- *Secreción de mediadores*: la célula endotelial activada es capaz de secretar citoquinas y otras moléculas. En general, se ha considerado que estos mediadores favorecen la inflamación local y son capaces de generar inflamación a distancia. A su vez, estas moléculas actúan sobre el propio endotelio generando un sistema de retroalimentación autócrino. Los mediadores más conocidos son las interleucinas 1, 6 y 8 (IL-1, IL-6, IL-8), además del factor de agregación plaquetaria (PAF) (Ver más adelante «Citoquinas»).

4- *Disbalance anticoagulación - coagulación*: la injuria quirúrgica, las complicaciones postoperatorias o los cuadros quirúrgicos relacionados con un disbalance anticoagulación-coagulación (hemorragia- trombosis), reconocen en su fisiopatología al menos alguno de los siguientes mecanismos y a menudo una combinación de todos ellos:

a- activación plaquetaria y formación del trombo, acción PAF dependiente.

- b- pérdida de la acción anticoagulante de la ATIII debido a la alteración del heparan sulfato (HS), su molécula de anclaje.
- c- alteraciones en la trombomodulina, incapacidad de unión a trombina y consiguiente déficit en la producción de proteína C activada (APC).
- d- secreción de inhibidores del activador de plasminógeno (PAI-1). Esta acción inhibe la acción natural anticoagulante del activador de plasminógeno.
- e- secreción endotelial del complejo de ataque de membrana (MAC) dependiente del complemento y con acción de activador del complejo de la protrombinasa.
- f- producción del factor tisular (TF) que participa en la conversión del factor de la coagulación VII en VIIa y el desarrollo de la cascada de la coagulación.

Los seis procesos mencionados tienen acción protrombótica; sin embargo, su activación permanente puede llevar a un estado de coagulación-hemorragia característico de las denominadas "coagulopatías por consumo". No debe perderse de vista que el estado fisiológico del individuo es un equilibrio resultante de múltiples factores que interaccionan, no existiendo prácticamente eventos lineales o monocausales. Un paciente que sangra por una úlcera duodenal, si no es compensado inmediatamente, desencadenará eventos sistémicos complejos. Sintéticamente, se podría decir que los fenómenos hipovolémicos en diversas parénquimas desencadenan la liberación de mediadores; estos actuarán a nivel local y a distancia. La activación endotelial es uno de los eventos complejos, incluida su acción procoagulante a primera vista "necesaria" para detener la hemorragia local y, sin embargo, con acciones deletéreas a nivel sistémico de producirse un desbalance.

El sistema de la coagulación requiere de la activación secuencial de una serie de enzimas (proteasas) que se deben combinar con proteínas asociadas a membranas que aceleran el proceso. El endotelio es el sitio primario de producción de reguladores, anticoagulantes, fibrinolíticos y procoagulantes.

5- **Daño por radicales libres:** los radicales libres son moléculas que, por tener un electrón libre en su última órbita, son altamente reactivos, alterando en general diversos procesos de membrana.

El endotelio tiene capacidad antioxidante a través de la enzima superóxido dismutasa (SOD); esta actúa sobre el anión superóxido ( $O_2^-$ ) y lo convierte en  $H_2O_2$  y  $O_2$ . La activación endotelial altera al heparan sulfato y se pierde la SOD, perdiendo la célula su regulación antioxidante. El reclutamiento de leucocitos, la acción de reperusión del  $O_2$  los radicales libres del nitrógeno son, entre otras, moléculas que se acumulan en un sitio de injuria vascular afectando las membranas celulares y llevando a la muerte celular.

6- **Apoptosis:** en los últimos años se le ha prestado especial atención a los fenómenos inductores de muerte celular, genéticamente controlados. La apoptosis es un proceso activo metabólicamente en el cual una célula, en forma simultánea, altera sus membranas y su material nuclear (ADN) para, en forma secuencial, transformarse en pequeños fragmentos de ADN encapsulados por membranas (cuerpos apoptóticos), los cuales son fagocitados sin liberación de su contenido y sin reacción inflamatoria. La célula apoptótica recibe señales en su material genético que la llevan a la muerte, fragmentación y posterior fagocitosis. La importancia fisiopatológica de la apoptosis reside en que explica la aparición de eventos tardíos cuando aparentemente finalizó el evento inicial. Por otra parte, prácticamente todas las injurias relacionadas con la cirugía llevan en un grado variable a este proceso.

La Figura 4 esquematiza los eventos moleculares de activación endotelial cuya traducción fisiopatológica incluye eventos como trombosis, hemorragias e inflamación.

### **Bases moleculares de los fenómenos de hemorragia y trombosis**

Recientemente se ha reinterpretado la cascada de la coagulación proponiendo un modelo estructural caracterizado por la interacción de los factores intrínsecos y extrínsecos de la coagulación, fenómenos de la membrana celular y el calcio iónico<sup>1</sup>.

Se les ha restado importancia a los factores de contacto de la vía intrínseca (XII precalicreína y quininógenos) en vivo. Desde el punto de vista de la fisiopatología quirúrgica, interesa conocer la ini-

ciación del fenómeno trombótico a partir del daño vascular.

La exposición del subendotelio y el factor tisular (Tf) de membrana endotelial a los factores VII o VIII forma un complejo activador de los factores Xa y IXa.

La generación de Xa se asocia a un mecanismo regulador inhibitorio dependiente del inhibidor TFPI, que forma un complejo con los factores asociados VIIa-Xa-Tf. Este complejo bloquea la subsecuente producción de Xa y IXa. A partir de aquí, los diversos factores intervinientes en patologías quirúrgicas o la cirugía en sí misma efectúan un desbalance hacia el lado trombótico o hemorrágico. La preponderancia de la vía Xa y trombina favorecerá el proceso trombótico (coagulación) o entrará en una serie de mecanismos de activación  $\rightleftharpoons$  inhibición (consumo de factores).

El papel del factor Tf en los fenómenos trombóticos ha cobrado reciente interés en fenómenos diversos como la trombosis asociada a la placa aterosclerótica o el rechazo en transplante de órganos.

En la Figura 5 se observan, en forma didáctica, los eventos plasmáticos y celulares intervinientes en el fenómeno de la coagulación.

#### BIBLIOGRAFÍA:

- Mantovani A, Bussolino F, Dejana E.: *Cytokine regulation of endothelial cell function*. FASEB J. 1992 May; 6(8): 2591-9. Review.
- Pober JS.: *Cytokine-mediated activation of vascular endothelium. Physiology and pathology*. Am J Pathol. 1988 Dec;133(3): 426-33. Review.
- Cotran RS, Pober JS, Gimbrone MA Jr: *Endothelial activation during interleukin 2 immunotherapy. A possible mechanism for the vascular leak syndrome*. J Immunol. 1988 Mar 15; 140(6): 1883-8.
- Jonjic N, Jilek P, Bernasconi S, Peri G.: *Molecules involved in the adhesion and cytotoxicity of activated monocytes on endothelial cells*. J Immunol. 1992 Apr 1;148(7):2080-3.
- Colotta F, Re F, Polentarutti N, Sozzani S.: *Modulation of granulocyte survival and programmed cell death by cytokines and bacterial products*. Blood. 1992 Oct 15;80(8):2012-20.
- Palombo JD, Blackburn GL, Forse RA: *Endothelial cell factors and response to injury*. Surg Gynecol Obstet. 1991 Dec;173(6):505-18. Review.
- Furie B, Furie BC.: *Leukocyte crosstalk at the vascular wall*. Thromb Haemost. 1997 Jul; 78 (1): 306-9. Review.
- Furie B, Furie BC: *P-selectin induction of tissue fac-*

*tor biosynthesis and expression*. Haemostasis. 1996; 26 Suppl 1:60-5. Review.

- Furie B, Furie BC: *Molecular and cellular biology of blood coagulation*. N Engl J Med. 1992 Mar 19;326(12):800-6. Review.

Existen textos referidos al tema del endotelio y su relación con la inflamación y trombosis. Sugerimos algunos:

Inflammation, basic principles and clinical correlates. Gallin, Snyderman, Fearon. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 1998, 3ª Ed.

Molecular and cellular basis of inflammation. Shenhan, Ward. Humana Press, New Jersey, 1999.

Vascular adhesion molecules and inflammation. J. Pearson Ed., Birkhäuser, Berlin, 1999.

Immunological aspects of the vascular endothelium. C. Savage, J. Pearson Eds., Cambridge University Press, Cambridge, 1995.

### 3. FISIOLÓGIA MOLECULAR

#### Los genes: información de dentro hacia fuera

El estudio de los genes y su expresión así como la genética pueden analizarse en diferentes niveles de organización y desde diferentes modelos explicativos.

La *genética clásica* o mendeliana estudia, en base a la predominancia de un fenotipo (carácter externo observable), la frecuencia en que este se expresará en la descendencia de un par de progenitores, de los cuales se ha inferido una determinada información genética (genotipo) a transmitir. Habitualmente, la genética clásica se ocupa de la herencia de determinados caracteres beneficiosos o no en la descendencia. Estos estudios son de tipo probabilístico y en determinadas enfermedades utilizan herramientas complejas de análisis estadístico.

La *genética poblacional*, a menudo basada en la genética mendeliana, se ocupa principalmente con fines epidemiológicos de la penetración de determinados genes a través de su expresión fenotípica en la población. Una combinación de ambas genéticas y la incorporación de herramientas de biología molecular lleva a lo que actualmente se conoce como epidemiología molecular, de gran valor presuntivo a partir del estudio de los ancestros en una determinada familia para presumir la probabilidad de posesión de una determinada enfermedad en la descendencia. Los ejemplos típicos son la diabetes familiar y el cáncer hereditario.

La *biología molecular*, fundamento de la genética homónima, se basa en el análisis científico de los mecanismos elementales de funcionamiento de transmisión de la información contenida en los genes.

Un gen es una secuencia de ADN cromosómico que contiene la información requerida sobre la que se sintetizará otro ácido nucleico (el ARN) y a través de éste (en general), una proteína.

A los fines de este relato, nos contentaremos con la siguiente definición de cromosoma: es una molécula de ADN asociada a proteínas y que en las células humanas se encuentra en el núcleo. En las moléculas del ADN, se halla depositada la información genética de la célula. El conjunto ADN + proteínas asociadas se denomina «cromatina». La mínima unidad de información codificada en un gen se halla en un sitio particular del cromosoma que se denomina «locus». Los genes guían la síntesis de una molécula complementaria de ADN y dirigen la producción de ARN y proteínas. Además del ADN nuclear que forma los cromosomas, existe un ADN citoplasmático en las mitocondrias.

El flujo de la información genética es desde el núcleo celular donde se producen los eventos de transcripción del ADN en ARN mensajero (ARNm). Este ARN en el citoplasma guía la traducción a una proteína; ésta, a su vez, sufrirá o no cambios *post traslacionales*, como el agregado de diferentes azúcares, regresará al núcleo (si es una proteína nuclear, en general reguladora), se quedará en el citoplasma o será secretada al exterior donde pueda permanecer anclada a la membrana celular o liberarse al medio (Figura 6).

Las proteínas son polímeros de subunidades más pequeñas denominados «aminoácidos». La mínima unidad estructural que corresponde a un gen se denomina «nucleótido» y las agrupaciones de tres nucleótidos adyacentes (tripleto) codifican para un aminoácido. La codificación de la información para sintetizar una proteína se halla, entonces, en el orden en que se encuentran en un gen los nucleótidos; estos determinarán el ordenamiento de los nucleótidos del ARN y estos el ordenamiento de los aminoácidos que determinarán una proteína dada.

Cada nucleótido se encuentra representado por una de estas cuatro letras: A, G, C, o T\* (U x T en el ARN) (Figura 7).

\* A = adenina, G = guanina, C = citocina, T = timina, U = urácilo

La combinación, entonces, de agrupaciones de tres letras (bases nitrogenadas) codificará para un determinado aminoácido. La combinación matemática hace que, si partimos de 4 letras y éstas sólo se pueden agrupar de a 3, el número total de combinaciones será de  $4^3 = 64$ . Estas 64 combinaciones o *codones* constituyen el código genético. La combinación o codon AUG marca el inicio de la síntesis proteica y del aminoácido metionina, mientras que las combinaciones UAA, AGA y VAG terminan la síntesis proteica.

Los eventos hasta aquí descriptos han sido deliberadamente simplificados en extremo, por lo cual podrían ser inexactos para un nivel extremadamente fino de estudio. Sin embargo, el conocimiento de estas nociones alcanzan para entender muchos de los eventos de la fisiopatología molecular.

#### BIBLIOGRAFÍA:

Los siguientes textos son útiles para la comprensión y ampliación de los temas aquí tratados:

*Molecular biology for the clinician*. Winkler, Bach en: *Transplantation Immunology*. F. Bach, H. Auchincloss Eds. Wiley, New York, 1995. Pg. 347-403.

*Recombinant DNA*. Watson, Gilman, Witkowski. Scientific American Books, New York, 1992, 2ª Ed. *Biología molecular de la célula*. Alberts, Bray, Lewis. Omega, Barcelona, 1996, 3ª Ed. (español).

*Biología celular y molecular*. De Robertis, Hib, Ponzio. El Ateneo, Buenos Aires, 1996, 12ª Ed.

#### 4. FISIOPATOLOGÍA GENÉTICA

La base del estudio de la fisiopatología a este nivel es la mutación del ADN.

El material genético se halla en constante peligro de ser alterado no sólo por la acción de diversos agentes ambientales sino también espontáneamente, básicamente por errores en algunos de los mecanismos involucrados en la replicación del ADN, esto es, la síntesis de una molécula complementaria de ADN. Las mutaciones a nivel de algunos nucleótidos se denominan *génicas*; sin embargo, existen alteraciones a nivel de la organización del ADN en cromosomas. Estas aberraciones cromosómicas pueden ser estructurales (por ejemplo, pérdida de un fragmento) o numéricas (como trisomía). En las mutaciones génicas, habitualmente se ve la sustitución de un nucleótido por otro, la pérdida de nucleótidos o la inserción de otro

nucleótido. Al haber una codificación estricta y una restricción en la complementariedad de las bases (siempre una adenina (A) se encuentra enfrentada a una timina (T) y una guanocina (G) a una citosina (C)), cualquier alteración por mínima que sea alterará la información contenida en el gen. Esta alteración se traducirá, al final de la cadena de flujo de la información, en la ausencia de una proteína, la presencia de una proteína anómala o simplemente no tendrá expresión. Esto último se debe a que existe cierta redundancia en el código genético por lo que tripletes diferentes pueden codificar para el mismo aminoácido. Incluso la mutación puede no corresponder a trastorno fisiopatológico alguno, ya sea porque el trastorno en la producción o ausencia de la proteína no tiene evidencia clínica, o porque la mutación se produce en sitios del ADN que se creen no codificantes. Sin embargo, desde la fisiopatología nos preocupan las mutaciones que tienen expresión clínica.

Un concepto importante a discernir es el de mutación somática o germinal. En la primera, el individuo tiene un fenotipo probablemente alterado pero no lo pasa a su descendencia.

En la segunda, en cambio, las células que contienen la mutación son las células germinales, por lo cual ésta se transmitirá a la descendencia. El cáncer es un ejemplo típico en la mayoría de los casos de mutaciones somáticas no corregidos que llevan a la oncogénesis. En algunos casos, la mutación es germinal y da origen al cáncer hereditario, un caso típico es el síndrome de Lynch, donde las mutaciones incluyen las células germinales. Por otra parte, la gran mayoría de los cánceres de piel se deben a mutaciones somáticas localizadas. Con el avance de la comprensión de la genética molecular, probablemente gran parte de los procesos hoy definidos en uno de estos grupos tendrá un componente mixto. La mutación somática podrá o no insertarse sobre un "terreno" de predisposición.

El término mutación tiene connotaciones a menudo téticas; sin embargo, debería entenderse que las mutaciones son inevitables y que constituyen la base de la adaptación y evolución. Somos y seremos siempre el resultado de copias similares pero diferentes.

### Reparación del ADN

Durante la replicación del ADN, para que un nucleótido pueda ser agregado en el extremo 3' de

la cadena hija en crecimiento, es imprescindible que el nucleótido incorporado precedentemente sea el adecuado, ya que si la enzima encargada de insertar los nucleótidos (ADN polimerasa) inserta una unidad incorrecta, ella misma "detecta" el error y detiene la cadena de producción, por lo tanto no agrega nuevos nucleótidos y la cadena de ADN no crece. La capacidad de detener la cadena y resolver el error por la propia enzima se conoce como "lectura de pruebas", en analogía con la producción de un texto y su lectura de "prueba de galeras". La ADN polimerasa detecta que insertó un nucleótido erróneo, retrocede y lo elimina por lisis (actividad exonucleolítica). A partir de ese momento, la línea de producción continua y la cadena de ADN crece.

Además de la "lectura de prueba", existen otros mecanismos de seguridad. El primero de ellos es llevado a cabo por una enzima nucleasa reparadora, la cual elimina nucleótidos insertados erróneamente. En el espacio vacío dejado por esta nucleasa se agregan los nucleótidos correctos por una ADN polimerasa  $\beta$ . La continuidad con las cadenas precedentes y subsiguientes es asegurada por una ADN ligasa, enzima encargada de "pegar" los extremos.

Existen otros mecanismos que aseguran la igualdad entre la cadena molde y la que se copia; la aparición de una superposición y redundancia en estas funciones se explica ya que la continuidad evolutiva de las especies debe haberse concretado merced a estos mecanismos reparadores. Obviamente, el error en estos mecanismos lleva a la producción de enfermedades ocasionadas por un déficit en el control de las mutaciones. Por ejemplo, individuos con extrema sensibilidad al cáncer cutáneo, deben esa susceptibilidad al hecho de que existe una deficiencia en una nucleasa que controla la aparición de la cadena complementaria con dos timinas unidas (dímeros de timina). En esta enfermedad, xeroderma pigmentario, la luz solar causa numerosas mutaciones que no pueden ser controladas.

En la fisiopatología molecular del cáncer se encuentran numerosos ejemplos de la acción conjunta de mutaciones y defectos en los mecanismos controladores. El gen p53 es un gen inductor de apoptosis en células con ADN "aberrante"; la propia mutación de p53 a una forma ineficiente lleva a la producción de una forma anómala de la proteína p53 que no puede controlar a la célula porta-

dora de mutaciones. La acumulación de estas puede llevar a una mutación pro-cancerígena.

#### BIBLIOGRAFÍA:

Un texto sugerible para ampliar conceptos acerca de las bases moleculares de la moderna genética es:  
*An introduction to genetic analysis*. Griffiths, Miller, Suzuki. Freeman, New York, 2000, 7ª Ed.

#### 5. FISIOPATOLOGÍA MOLECULAR DEL CÁNCER

Como en otros apartados de este capítulo, mencionaremos aquí un aspecto general de la cuestión, planteando las hipótesis más aceptadas. Se deberá tener en cuenta que este es un terreno de permanente investigación en el cual se producen novedades diariamente.

La hipótesis más aceptada plantea que el cáncer se debería a mutaciones en los genes que codifican la expresión de las proteínas reguladoras del crecimiento, reproducción y diferenciación de células. En principio, se plantean alteraciones génicas en tres niveles: 1) Oncogenes (genes que regulan (+) el ciclo celular), 2) Genes supresores (limitantes del crecimiento celular) y 3) Genes reguladores de la replicación y reparación del ADN.

Lo más plausible es considerar la oncogénesis como un proceso de alteraciones multigénicas no necesariamente secuenciales ni uniformes.

##### Oncogenes

Son versiones mutadas de los genes normales que dirigen el crecimiento celular. La diferencia con los genes normales es mínima y la proteína resultante puede diferir de su versión normal en sólo un aminoácido, lo que basta para alterar su función.

Una de las mutaciones más conocidas es la que ocurre sobre el gen "ras". Hasta un 30% de todos los cánceres puede tener un ras anormal.

La proteína Ras es un disparador de la división celular frente a señales del exterior. Sin estas señales externas a la célula, la proteína Ras permanece "apagada". La proteína Ras alterada, sin embargo, se encuentra la mayor parte del tiempo en un estado de "encendida", ejerciendo una acción de división celular.

La proteína Ras apenas formada es funcionalmente inmadura, pero inmediatamente sufre cambios bioquímicos hasta su versión madura, localizada en la superficie interna de la membrana celular.

Otra mutación de interés es la que afecta a los genes codificantes para las enzimas denominadas protein-quinasas (agregadoras de fósforo a las proteínas). Las protein-quinasas intervienen en las señales entre la membrana y el núcleo celular. También intervienen en diferentes pasos metabólicos. Una quinasa alterada por sobreproducción en los tejidos cancerosos es el receptor para el factor de crecimiento epidérmico (EGF).

Otras quinasas están estructuralmente alteradas y se encuentran en un estado permanente de activación mediando reacciones que sobrestiman la división celular.

##### Genes supresores

Las proteínas más conocidas producto de estos genes son pRB y p53. PRB (de Retino Blastoma) es un freno fisiológico para la replicación del ADN. En un porcentaje importante de cánceres, la proteína defectuosa es inactiva y, en consecuencia, las células no tienen freno para la duplicación.

P53, por su parte, es una proteína inductora de muerte celular (apoptosis) frente a daños en el ADN. La proteína proveniente de un gen mutado es inefectiva en inducir la muerte celular, permitiendo el acumulo de mutaciones y la probabilidad de que alguna de estas sea cancerígena. No es de extrañar que gran cantidad de cánceres tengan entre sus defectos génicos a una mutación en p53.

##### Genes reguladores

La proteína E2F es una estimuladora de la síntesis de ADN; sin embargo, su acción está regulada por pRB. En caso de alteración de esta última, se altera la regulación de E2F y ésta descontrolada lleva a la proliferación celular.

Un grupo interesante de genes reguladores son los "supervisores" y "mantenedores" de la integridad del ADN. Aproximadamente un 20% de los cánceres colónicos tiene mutaciones varias en los genes que ayudan a la reparación del ADN, lo que permite acumular defectos genéticos que se transmiten a las células hijas. Estos genes son conocidos como MLH y PMS.

Existen genes que "chequean" las diferentes etapas del ciclo celular, deteniéndolo si un paso no se ha ejecutado correctamente (por ejemplo, copia exacta del ADN). ATM y p53 son algunos de estos genes.

Lo hasta aquí delineado elementalmente es suficiente para comprender en general la fisiopatología del cáncer.

#### Algunas conclusiones son:

- 1) El cáncer es un proceso biológico patológico debido a factores multicausales.
- 2) Son preponderantes los defectos génicos en la codificación de proteínas intervinientes en el crecimiento y duplicación celular.
- 3) Muchos de los defectos ejercen un efecto de retroalimentación positiva sobre la acumulación de nuevas mutaciones, muchas de las cuales serán en sí oncogénicas.
- 4) La gran cantidad y complejidad de proteínas y sus interacciones hacen enorme el número de

defectos posibles y la variación de estos aún dentro de un mismo tumor y su progenie.

- 5) Lo anterior debería alertar sobre especulaciones infundadas acerca de la capacidad predictiva de la detección de una mutación en particular y, más aun, sobre los efectos terapéuticos de bloquear específicamente un elemento parte de un mecanismo complejo o un antígeno de superficie. El polimorfismo y policausalidad en la oncogénesis hacen completamente inadecuados los enfoques reduccionistas.

#### BIBLIOGRAFÍA:

- The biological basis of cancer.* Mc Kinnell, Parchment. Cambridge University Press, Cambridge, 1998.  
*Cellular and molecular biology of cancer.* L. Fanks, N. Teich Eds., Oxford University Press, Oxford, 1997.

## 6. APENDICES

### Apéndice 1: Citoquinas

#### Citoquinas: misteriosos, ubicuos y poderosos mensajeros de los procesos normales y fisiopatológicos

##### 1) ¿Qué son las citoquinas?

Las citoquinas son péptidos reguladores que pueden ser virtualmente producidos por cualquier célula en el organismo.

Su importancia fisiológica reside en que sus efectos reguladores se ejercen no sólo sobre las células hematopoiéticas sino sobre todas las células que participan en los procesos de defensa y reparación. La potencia de su acción requiere que se encuentren bajo mecanismos muy finos de ajuste. Las alteraciones de estos mecanismos reguladores constituyen un capítulo importante de la fisiopatología general y especial. Fenómenos como la inflamación, cicatrización y carcinogénesis se encuentran de alguna manera entrelazados y mediados por citoquinas.

En general, se reconoce a la citoquina por la estimulación celular que la produce o por sus acciones; tendremos entonces linfoquinas, monoquinas, factores estimulantes de colonia, factores de crecimiento y quemoquinas quimiotácticas. Como esta clasificación

se ha visto superada por el creciente número de miembros en cada familia, habitualmente se usan subíndices que determinan un mero miembro de un grupo (por ejemplo, dentro de las interleuquinas, IL-1, IL-2, IL-3, ...IL-n) o en un mismo miembro que presenta ligera diferenciación morfológica y de acción (por ejemplo, TNFa, TNFb).

##### 2) ¿Por qué existen las citoquinas?

El paso de organismos unicelulares a multicelulares requirió que estos últimos, en su evolución, desarrollaran mensajeros intercelulares, como hormonas, neuropéptidos y citoquinas que permitieran coordinar acciones, reconocer a los miembros del propio organismo y defenderse de los extraños.

La homología estructural entre las proteínas de adhesión y los ligandos\* de citoquinas sugiere que las citoquinas solubles han evolucionado desde señales asociadas a las células y ancladas a su membrana.

##### 3) ¿Qué hace diferente a las citoquinas de las hormonas?

En general, las hormonas se encuentran en la circulación y actúan a distancias considerables. Las citoquinas, en cambio, actúan localmente en forma

autócrina o parácrina y sólo en raras excepciones no actúan a distancia desencadenando acciones sistémicas.

#### 4) ¿Por qué son importantes las citoquinas?

Desde el punto de vista fisiopatológico, las citoquinas son los principales "directores de orquesta" en los fenómenos de defensa y están siempre involucradas en respuesta a agresiones externas e internas, reparación tisular y restauración de la homeostasis. La acción de estos mediadores está a su vez controlada por su acción sobre receptores celulares y solubles y por su ligazón a diferentes proteínas solubles. Recién se está comenzando a comprender el significado fisiopatológico de la falla en los mecanismos de regulación de las citoquinas y sus correspondientes estados anormales, caracterizados por acciones en más o en menos.

Estos, junto con la comprensión de la acción de otros mediadores ancestrales y simples como el óxido nítrico, constituyen la base del conocimiento que sustentará gran parte de las terapias del futuro.

#### BIBLIOGRAFÍA:

*The cytokine handbook*. A. Thomson Ed., Academic Press, San Diego, 1998, 3ª Ed.

#### Apéndice 2: Apoptosis

##### Las maneras celulares de morir: apoptosis o necrosis

**Necrosis:** ocurre cuando una célula está expuesta a variaciones extremas en relación con sus condiciones fisiológicas (por ejemplo, hipertermia, hipoxia, variaciones bruscas del pH), que en general resultan en daño a la membrana plasmática. En algunos casos, el organismo monta respuesta fisiológica que puede alterar la membrana, como en el caso de la acción del complemento. En general, se asocia a la necrosis con una alteración celular en la capacidad para mantener la homeostasis dando lugar al ingreso de agua y electrolitos, el edema y la rotura celular. Una característica de la muerte por necrosis es que el contenido intracelular es expuesto al exterior alterando el ambiente celular vecino y dando lugar a una respuesta inflamatoria.

**Apoptosis:** es considerado un fenómeno fisiológico o aún en condiciones patológicas, un evento no extremo como la necrosis. La apoptosis es un fenómeno activo que implica por parte de la célula un gasto energético y compromete diversas funciones, básicamente una activa síntesis proteica.

La llamada muerte celular programada es a menudo un fenómeno participante en el normal recambio celular de procesos como la embriogénesis, tolerancia inmunológica, desarrollo del sistema nervioso y la atrofia de tejidos hormonodependientes.

El interés fisiopatológico de la apoptosis reside en que esta participa en fenómenos como la sepsis, el cáncer, el SIDA y las enfermedades degenerativas. Los estados patológicos se caracterizan por un desbalance hacia la apoptosis o por su inhibición.

Las células que entran en apoptosis tienen eventos bioquímicos y morfológicos característicos. Entre ellos se puede mencionar la agregación de la cromatina, la condensación nuclear y citoplasmática y la fragmentación del citoplasma y núcleo en vesículas rodeadas de membranas (cuerpos apoptóticos), que contienen ribosomas, mitocondrias y material nuclear. Estos cuerpos apoptóticos son rápidamente reconocidos por macrófagos o células adyacentes que las remueven sin cambios inflamatorios.

El evento característico de la apoptosis es la degradación del ADN, un evento irreversible y que ocurre en paralelo a cambios en la membrana plasmática.

La fragmentación del ADN en segmentos regulares se produce por una enzima (endonucleasa)  $Ca^{++}$  y  $M^{++}$  dependiente que corta el ADN en sitios localizados entre los nucleosomas (ver Bases moleculares de la fisiopatología).

#### Apéndice 3: Óxido nítrico

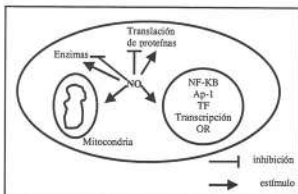
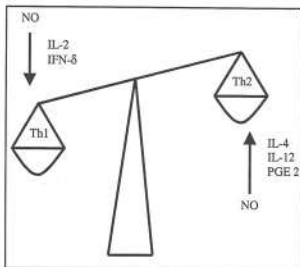
##### Óxido nítrico: en todas y en ninguna parte

El óxido nítrico (NO) cumple funciones diversas, desde neurotransmisor hasta inmunoregulator pasando por su efecto directo de citotoxicidad.

El óxido nítrico de interés fisiopatológico en este relato es el sintetizado a partir del aminoácido L-arginina por la enzima inducible óxido nítrico sintetasa (iNOS).

La mayor evidencia de que el óxido nítrico participa en la destrucción de tejidos en el proceso inflamatorio y en algunas enfermedades autoinmunes, proviene de la correlación entre la expresión de la enzima iNOS y la actividad inflamatoria. *In vitro*, tanto la muerte por necrosis como por apoptosis puede ser inducida por altas dosis de NO. Por otra parte, *in vivo* en modelos experimentales de auto-inmunidad, se logra retardar y aminorar el proceso con la utilización de los inhibidores de la enzima (N-metil-L-arginina).

Sin embargo, en algunos casos el completo bloqueo del NO no solo no ha detenido el proceso sino



que lo ha empeorado. Esta aparente actividad paradójica del NO deja de serlo si en lugar de considerarlo un agente decididamente citotóxico se lo considera una molécula inmunoreguladora (lo mismo vale para diversos mediadores).

Al parecer, las células del sistema inmune se encuentran en un delicado balance entre inflamación y anti-inflamación, en el cual el NO inclina la acción hacia cualquiera de ambos lados dependiendo de la suma total de factores que interaccionan en ese momento.

Aparentemente, el NO formado a partir de iNOS a concentraciones no citotóxicas es capaz de disminuir la respuesta inflamatoria de tipo Th1 (mediada por IL-2 e Interferón  $\delta$ ) e incrementa la respuesta anti-inflamatoria de tipo Th2 (mediada por IL-4, IL-12 y PGE<sub>2</sub>).

En altas dosis, ambos efectos directos quedan suprimidos y predomina la actividad directa de NO en los tejidos.

El NO participa en un sistema de retroalimentación negativa ya que la enzima iNOS se expresa primariamente durante la respuesta Th1. El NO sería un límite para la extensión del daño inflamatorio.

### NO y apoptosis

En bajas concentraciones, el NO protege a las células de la apoptosis por inactivación enzimática y por aumento de la expresión de las proteínas Bcl-2 en la mitocondria. En altas dosis, el NO es un inductor de apoptosis en timocitos y esplenocitos. La acción hacia o en contra de la apoptosis depende del balance de diversos metabolitos reactivos del oxígeno y, por lo tanto, el estado de óxido reducción de la célula es

fundamental para que se incline o detenga la apoptosis.

### NO y adherencia leucocitaria

En los tejidos inflamados, el endotelio aumenta la expresión de moléculas de adhesión como la P y E selectinas. En el caso de los linfocitos, estas moléculas tienen afinidad por la vía Th1 (pro-inflamatoria). El óxido nítrico es un regulador negativo de estas moléculas de adhesión y, por lo tanto, nuevamente sería un efecto indirecto anti-inflamatorio.

Si bien el estudio del NO y sus acciones es un campo de permanente progreso, quedan aún por elucidar completamente sus mecanismos de acción. Mucho se ha centrado la investigación en las acciones del NO sobre la mitocondria; sin embargo, las acciones inductoras e inhibitorias del NO se ejercen en diferentes compartimentos celulares.

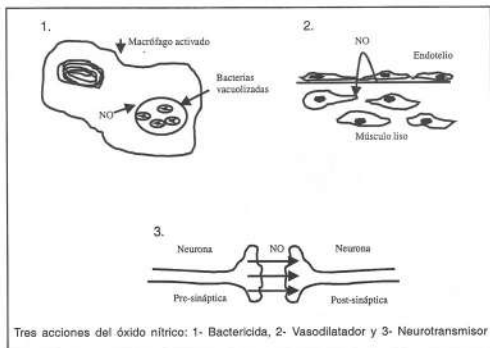
El NO puede afectar directamente la transcripción de determinados genes actuando sobre los factores transcripcionales (TF) en el núcleo. También actúan sobre la eficiencia de la translación.

En forma directa, puede inhibir o activar diversas enzimas y actuar sobre la mitocondria interfiriendo con la cadena respiratoria, la transcripción genética y la permeabilidad.

Uno de los eventos fisiopatológicos en los que el acoplamiento celular está alterado es el cáncer. La célula cancerosa no puede, o lo hace en forma anormal, comunicarse con sus vecinas normales.

### El óxido nítrico (NO): un caso de activación directa por difusión a través de la membrana celular

El gas óxido nítrico es una molécula de comunicación local y con efecto a muy corta distancia. El NO difunde libremente desde el citoplasma de las células productoras hacia sus vecinas (acción parácrina). En



estas últimas, penetra por difusión simple y actúa sobre una enzima (Guanilato ciclasa) responsable de la síntesis del GMPC.

La acción del óxido nítrico es potente pero fugaz ya que en segundos es oxidado en nitratos y en nitritos.

Esta acción sobre una célula vecina, rápida y altamente efectiva, sin necesidad de un intermediario (receptor) es concebible que corresponda a uno de los mecanismos más arcaicos de señalización y defensa.

El NO tiene importancia fisiopatológica y terapéutica por ser la base farmacológica de los "donantes" de NO (nitroglicerina y similares).

#### Apéndice 4: Comunicación intercelular

**Buenos vecinos:** señalización entre células a nivel local y a distancia

Gran parte de los fenómenos fisiológicos y fisiopatológicos se deben a la acción de determinadas moléculas sobre receptores específicos y a la interacción de las señales entre diversos sitios del organismo. Para entender estos procesos es necesario conocer, aunque sea a un nivel básico, los sitios de interacción y comunicación celular.

**Superficie celular:** la membrana plasmática que actúa como continente y sitio de comunicación entre el exterior e interior celular posee diferenciaciones para cumplir su función. Estas diferenciaciones son

regiones identificables morfológicamente, adaptadas para diferentes funciones como absorción, secreción, adherencia mecánica o interacciones con otras células o con la matriz extracelular.

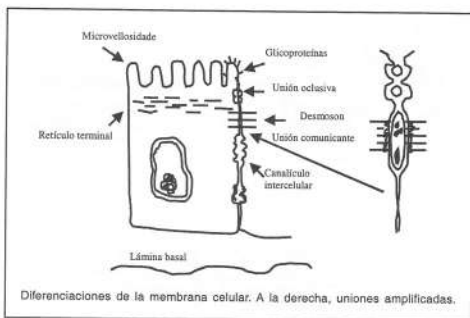
**Microvellosidades:** permiten incrementar la superficie disponible de intercambio. Toda célula que tiene un extremo libre las tiene (por ejemplo, hepatocitos, enterocitos).

**Uniones intercelulares:** son un grupo heterogéneo de diferenciaciones de membrana. Las uniones oclusivas son regiones que cierran el espacio intercelular y evitan el pasaje de sustancias a través de dicho espacio. Son de especial interés en la fisiopatología de las alteraciones de la barrera intestinal. También es interesante el hecho de que forman parte, entre otras barreras, de la hematobiliar.

Los desmosomas son las uniones más firmes y mantienen a las células unidas entre sí.

Los nexos o uniones comunicantes tienen importancia funcional ya que permiten que las células compartan metabolitos e iones que, en muchos casos, actúan como moléculas portadoras de señales. El intercambio da origen a lo que se ha denominado cooperación metabólica intercelular y es un ejemplo claro de enfoque sistémico. El conjunto de tejido difiere en sus propiedades de las que tiene la célula individual.

En los organismos multicelulares, la mayor parte de sus funciones resulta de la interacción coordinada de sus células entre sí y de las células con las matrices



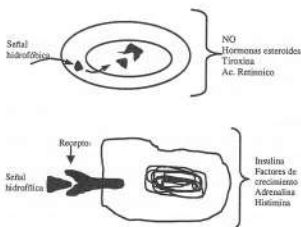
extracelulares que las rodean. Esto explica la existencia de complejos mecanismos de reconocimiento, adhesión, comunicación y regulación que son llevados a cabo por medio de moléculas de las membranas plasmáticas.

Entre esas moléculas existe un grupo de glucoproteínas transmembranosas conocidas como moléculas de adhesión celular (CAM). Comprenden varias familias que incluyen a las cadherinas, integrinas y selectinas. Se diferencian de las uniones intercelulares mencionadas anteriormente en que las interacciones de las CAM entre sí y con las matrices extracelulares se efectúan a un nivel molecular y no son distinguibles a un nivel de organización microscópico.

### Moléculas de adhesión celular (CAM)

**Cadherinas:** unen células de un mismo tejido adyacentes entre sí. Forman parte de las uniones estructuradas que proporcionan la base molecular de adhesión de los desmosomas.

**Integrinas:** su nombre proviene de que en su unión "integran" funcionalmente a los componentes del citoesqueleto con las moléculas de las matrices extracelulares. No se unen a moléculas semejantes (como lo hacen las cadherinas) sino a ligandos diferentes. No sólo unen firmemente sino que serían los intermediarios (transductores) de señales extracelulares. Su importancia fisiopatológica reside en que intervienen en procesos como la cicatrización de heridas, hemostasia, trombosis y defensa inmunológica.



Son relevantes en los procesos de invasión y metastatización de la célula cancerosa.

**Selectinas:** a nivel de la membrana celular, poseen una parte (dominio) denominada lectina, que es capaz de reconocer cadenas de azúcares.

Se conocen tres tipos de selectinas de acuerdo con su preponderancia en endotelio (E-selectina), leucocitos (L-selectina) o plaquetas (P-selectina). Tienen una importancia capital en los fenómenos inflamatorios en los mecanismos de adherencia y migración vascular de los leucocitos.

En la fisiopatología del cáncer, están involucradas moléculas de superficie de la célula neoplásica similares a mucinas que actúan como ligandos de selectinas y distorsionan la respuesta inmune.

Las mucinas (Muc 1-6) de las células cancerosas se diferencian de las células normales en que se encuentran recubiertas por azúcares en forma anómala. Esta mala glicosilación de la célula neoplásica expone péptidos capaces de inducir inmunosupresión por anergia sobre los linfocitos. Se ha observado que los linfocitos presentes en los linfáticos de la vecindad tumoral son linfocitos en estado de anergia, incapaces de proliferar y de montar una respuesta inmune contra el tumor.

**La comunicación intercelular es la base del organismo como un todo**

Las células de un organismo multicelular poseen un sistema de generación, transmisión, recepción y respuesta de una multitud de señales que las comunican e interrelacionan funcionalmente entre sí.

La "web" del organismo consta primordialmente de señales químicas.

*Dos formas de entrar a la célula:* las señales moleculares penetran la célula por difusión simple (señal hidrofóbica) o a través de la unión previa a un receptor transmembranoso.

## Apéndice 5

### Angiogénesis: cortar el mal de raíz

La angiogénesis es el proceso por el cual proliferan nuevos vasos sanguíneos. Fuera del estado embrionario o la reparación de injurias, el endotelio no prolifera y su diferenciación a partir de otros tejidos es una situación excepcional.

La evidencia acumulada indica que el crecimiento de un tumor y aún su letalidad dependen de la angiogénesis. A nivel experimental, se ha observado que las moléculas que inhiben la angiogénesis pueden limitar un tumor a un estado microscópico latente en el cual no crece ni se disemina.

El grupo de J. Folkman del Departamento de Cirugía del Hospital Pediátrico de Harvard descubrió que la angiostatina es un inhibidor fisiológico de la proliferación endotelial, tornándolo refractario a los estímulos angiogénicos. El tratamiento experimental con angiostatina demostró la regresión tumoral a un estado microscópico de equilibrio entre duplicación y apoptosis.

El mismo grupo identificó la endostatina, un inhibidor endógeno de la angiogénesis y crecimiento tumoral aislado a partir del hemangioendotelioma. Una de las características que hace interesante a la endostatina sobre otras drogas como terapéutica anti-cancerosa es que, aparentemente, los tumores carecen de resistencia a la droga a partir de sucesivos tratamientos.

El grupo de Folkman considera que el crecimiento tumoral es un fenómeno dinámico dependiente de un balance entre mecanismos estimuladores e inhibidores de la angiogénesis.

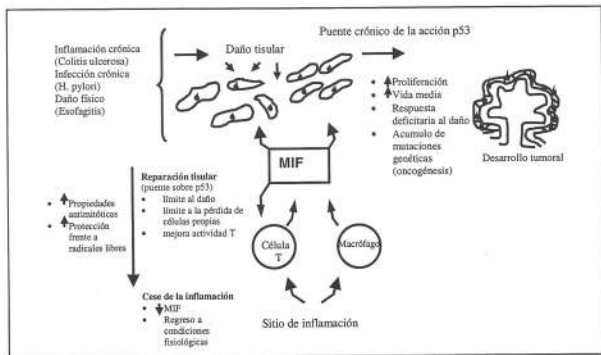
Como en todos los eventos biológicos, los mecanismos reguladores de la angiogénesis y el crecimiento tumoral son a menudo redundantes, complejos y solapados. Por ejemplo, la antitrombina, además de ser un anticoagulante endógeno, presenta un estado "conformacional" inducido por el clivaje de una parte de su molécula, que tiene en ratones potente acción anti-angiogénica y antitumoral. Como se ve, nuevamente el endotelio y su paradigma son el marco para estudiar diversos fenómenos entre los que se incluye la tumorigénesis.

La molécula factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) se encuentra en niveles hasta 15 veces por encima de lo normal en algunos tumores, viéndose que el inhibidor SU5416 que actúa sobre el receptor 2 de VEGF es capaz de reducir casi en un 50% el crecimiento de tumores humanos implantados experimentalmente en ratones. La detención del crecimiento se debió a una disminución de la vascularización del tumor así como a un aumento de la apoptosis.

En el caso del cáncer, en modelos experimentales se ha observado que SU5416 inhibe el crecimiento de metástasis induciendo la muerte por apoptosis del tumor y sus vasos sanguíneos. SU5416 es un potente inhibidor del receptor tirosinaquinasa (ver Fisiopatología molecular del cáncer), de origen sintético y que está siendo actualmente probado en fase 1 en investigación clínica.

El patrón de señales que permiten a una célula normal o tumoral sobrevivir es crítico y está mediado por la composición e integridad de la matriz extracelular y de la acción de sus componentes sobre receptores celulares mediadores de la adhesión celular. A tal punto es crítica la interacción matriz extracelular - anclaje - superficie celular, que su inhibición lleva a la muerte celular por apoptosis. La regulación de hasta dónde una célula crece, se adhiere y deja lugar para otra célula depende de un balance entre enzimas (metaloproteinasas) de la matriz (MMPs) y sus inhibidores (TIMPs).

El gen bcl-2 (antiapoptótico), cuando está sobreexpresado, es capaz de inducir la expresión del inhibido TIMP-1 en líneas celulares del cáncer de mama, mientras no tiene esta acción sobre el otro miembro de la familia, el TIMP-2. Esta interacción inhibe la muerte celular producida por el radical  $H_2O_2$  (peróxido de hidrógeno); por otro lado, TIMP-1 es capaz de inhibir la apoptosis luego de la pérdida de la adhesión celular, lo que ilustra la complejidad de interacciones entre los genes y sus productos.



En la clínica, se ha demostrado que la concentración plasmática de TIMP-1 correlaciona con la invasión serosa y la capacidad metastatizante en cáncer gástrico.

## Apéndice 6

### Relación tumorigénesis – inflamación

Recientemente, se ha informado de una citoquina, el factor inhibitorio de la migración de macrófagos (MIF), que es capaz de controlar la función del gen p53 (ver Bases moleculares del cáncer y apoptosis). Esta es una evidencia importante de la ligazón existente entre fenómenos inflamatorios y el desarrollo celular. Esta ligazón era sospechada desde hace años y aceptada clínicamente, sobre todo en lo referente a fenómenos inflamatorios crónicos y al desarrollo canceroso.

Sin embargo, la recientemente descubierta acción del MIF permite dar una base fisiopatológica a tal ligazón. En diferentes experimentos observaron que la presencia de MIF es capaz de abolir el fenómeno apoptótico y que los fibroblastos tratados con la molécula son capaces de sobrevivir períodos sumamente prolongados.

Frente a una injuria pro-inflamatoria (ver Inflamación y endotelio), tanto linfocitos como macrófagos son reclutados en el sitio de la agresión. La citoquina MIF

es secretada en forma autócrina y parácrina por los mismos macrófagos y linfocitos sobre los que actúa, mejorando sus acciones antimicrobianas, entre otras dependientes de la activación.

Entre las acciones es conocida la liberación de radicales libres del oxígeno, los cuales a su vez pueden inducir apoptosis sobre los mismos macrófagos (acción p53 dependiente). Hudson y colaboradores proponen que en un ambiente anti-inflamatorio en el cual los mediadores reactivos no distinguen células efectoras propias de agentes nocivos, la presencia de MIF podría constituir un mecanismo de defensa antiapoptótico para las propias células leucocitarias. MIF podría a su vez limitar los alcances que la señal pro-apoptótica desencadena en tejidos dañados y sus alrededores, limitando de esta manera los alcances de la injuria.

En la inflamación aguda, el dilema apo-antiapo se resuelve limitándose la inflamación, con lo cual regresan a sus valores fisiológicos los niveles del MIF, o pasado al estado séptico donde los mecanismos locales originales pierden importancia.

En la inflamación crónica, la situación es diferente; pequeños estímulos inflamatorios locales pero persistentes ejercen un "puenteo" continuo de la acción del p53, lo cual favorece la proliferación celular incontrolada, la extensión de la vida celular y una respuesta deficiente al daño genético con la consiguiente acumulación de mutaciones, algunas de estas

oncogénicas. Obviamente, se encuentra de esta manera un nexo entre inflamación crónica, transformación celular y desarrollo de tumores.

Entre los disparadores por producción de inflamación crónica y de interés en fisiopatología quirúrgica se encuentran el *Helicobacter pylori*, como putativo favorecedor del cáncer gástrico, la colitis ulcerosa, como putativo favorecedora del cáncer de colon, la hepatitis C y el cáncer hepático, la esofagitis por reflujo y el cáncer de esófago.

La cadena de eventos sería la siguiente:

daño crónico → atrofia → proliferación → metaplasia → displasia → cáncer

Adicionalmente, la asociación entre MIF y cáncer ha sido documentada en diversos reportes. En el tejido de cáncer ductular de mama frente al tejido normal, se ha encontrado expresión anormal de MIF; lo mismo ha ocurrido en cáncer de próstata y sus metástasis.

## 7. FISIOLÓGIA DE LA MOTILIDAD

Guillermo Ojea Quintana  
Demetrio Cavadas

### INTRODUCCIÓN

La motilidad es uno de los aspectos más críticos de la fisiología del tubo digestivo. Sin motilidad no podrían llevarse a cabo funciones vitales como la digestión y absorción de los nutrientes. Dichas funciones requieren de la coordinación motora entre los distintos segmentos del aparato digestivo y de otros aspectos fisiológicos digestivos, como la secreción y la absorción. Además, la motilidad recibe influjos provenientes de otras actividades del organismo, como el sueño, la actividad física, las comidas, etc.<sup>8</sup>.

Esa integración se logra mediante un complejo sistema de regulación que controla la relación entre el organismo y el medio ambiente, llegando desde el sistema nervioso central a las células efectoras de los distintos órganos digestivos, mediante órdenes específicas dirigidas a través de mediadores químicos (mensajeros), en general péptidos, que según la forma en que son liberados, se pueden dividir en endócrinos (hormonas, llegan a los tejidos por la circulación general), paracrinos (llegan a través del espacio extracelular) y neurotransmisores (actúan a través de una unión sináptica)<sup>1</sup> (Figura 8).

### 1) INERVACION

Clásicamente, se consideraba que el sistema nervioso central (SNC) modulaba el tubo digestivo a través del Sistema Nervioso Autónomo (SNA), parasimpático (influencia excitatoria) y simpático (influencia inhibitoria). Actualmente, se considera que en la inervación del tubo digestivo participa un componente extrínseco, representado por el SNA, simpático y parasimpático, y otro intrínseco, también denominado Sistema Nervioso Entérico (SNE)<sup>4,8</sup> (Figura 9).

### Sistema nervioso extrínseco

El SNA (simpático y parasimpático) participa en importantes arcos reflejos y es el nexo entre el SNE y el SNC<sup>4</sup>.

La *inervación parasimpática* del intestino sigue vías cráneo-sacras; así, el IX par provee inervación hasta el EES, en tanto que el esófago, estómago, intestino delgado y colon proximal la reciben a través de los nervios vagos. La inervación parasimpática de la porción distal del colon y el recto se establece a través de los nervios sacros. Todas estas fibras preganglionares parasimpáticas llegan a los distintos órganos y hacen sinapsis con las neuronas del SNE.

El vago también contiene fibras aferentes sensoriales que transportan al cerebro y la médula la información sensitiva de los órganos.

El *SNA simpático* está integrado por fibras eferentes preganglionares cortas que, a través de los nervios toracolumbares de la médula, llegan a los ganglios simpáticos (paravertebrales, celíaco). Desde allí, a través de las fibras post-ganglionares, alcanzan diferentes órganos para hacer sinapsis con el SNE. La información sensorial aferente sigue la misma vía (Figura 8 "Trastornos motores" en Fisiología especial).

El parasimpático estimula los movimientos gastrointestinales, en tanto que el simpático los inhibe, y sus respectivos neurotransmisores son la acetil-colina y la noradrenalina.

### Sistema Nervioso intrínseco o entérico

El SNE constituye el nivel local más importante de control de la motilidad gastrointestinal. Está constituido por un vasto número de neuronas motoras, sensoriales e integradoras, que se agrupan originando redes o plexos. Los más destacados son

el plexo mioentérico, o de Auerbach (ubicado entre la capa muscular circular y longitudinal) y el submucoso, o de Meissner.

A diferencia de los otros sistemas, el SNE no sólo se conecta con las células efectoras; también lo hace con receptores sensitivos y con otras neuronas, tanto dentro como fuera de los plexos. Este sistema con vías multisinápticas es una unidad funcional dotada de tal versatilidad, variedad, complejidad y autonomía, que tiene la jerarquía de un verdadero sistema de control independiente, como lo demuestran las experiencias con trasplante intestinal<sup>4</sup>.

Las fibras postganglionares del SNE actúan sobre el músculo liso a través de receptores muscarínicos estimulados por la acetil-colina, que junto a las taquininas, como la sustancia P, provocan la excitación muscular. El estímulo inhibitorio es mediado por neurotransmisores NANC (No Adrenérgicos No Colinérgicos), como adenosina trifosfato (ATP)<sup>5</sup>, óxido nítrico (ON)<sup>6,7</sup> y el polipéptido inhibidor vasoactivo (VIP)<sup>8</sup>.

El SNE se conecta con el SNC a través del sistema extrínseco y está integrado con el sistema hormonal tanto parácrino como endócrino. Algunas funciones del tubo digestivo son coordinadas por el SNE como los complejos motores migratorios (CMM), que veremos más abajo, o el vaciamiento gástrico. Otras actividades, como la fase cefálica de la secreción gástrica o la acomodación, están a cargo de la inervación extrínseca.

Las células intersticiales de Cajal, cuyo origen se discute si es neural, glial o mesenquimatoso, se hallan ubicadas en la pared del tubo digestivo, constituyendo una red de conexión entre los axones y las células musculares o las glándulas. Su función es la de actuar de marcapasos de la motilidad gastrointestinal.

## 2) CONTRACCION MUSCULAR

El tejido contráctil del tubo digestivo está compuesto por músculo liso, con excepción de la faringe, el sector más alto del esófago y el esfínter externo anal, donde es estriado.

Las células del músculo liso se agrupan en fascias rodeadas por vainas de tejido conectivo (unidades funcionales efectoras). Las células del músculo liso están funcionalmente acopladas entre sí a través de la aposición de sus membranas, que por su baja resistencia eléctrica, permiten que

los estímulos se extiendan de una célula a otra. De esta forma, los axones no inervan todas las células musculares en forma individual sino en bandas o grupos de células, y la influencia de los neurotransmisores pasa de una célula muscular a otra, dando como resultado una contracción sincrónica.

La contracción del músculo liso es una manifestación mecánica de sus propiedades electrofisiológicas. Se pueden distinguir dos tipos de contracciones: 1) contracciones de corta duración, más o menos rítmicas, llamadas **fásicas**; 2) contracciones de larga duración, sostenidas, conocidas como **tónicas**.

En el cuerpo esofágico, el antro gástrico y el intestino delgado, predominan las contracciones fásicas. En el fondo gástrico, la vesícula biliar, la región ileocecal y los esfínteres, las contracciones tónicas<sup>9,10</sup>.

### Ritmo eléctrico basal

Las células musculares presentan un potencial de membrana dado por las cargas eléctricas opuestas que presentan entre el interior (negativas) y el exterior (positivas). El músculo liso experimenta ciclos regulares de despolarización parcial y repolarización de su membrana, insuficientes para desencadenar contracciones. Esos ciclos se denominan Ritmo Eléctrico Basal (REB) y cada onda de despolarización y repolarización de la membrana se denomina onda lenta.

Las ondas lentas del REB se originan en las células intersticiales de Cajal, que lo comunican a las células musculares. Las ondas se propagan distalmente con una velocidad de entre 0,5 y 4 cm/segundo. La actividad rítmica basal nace en marcapasos que en el estómago se ubica en la curva mayor; en cambio, los marcapasos del intestino están dispersos en el duodeno.

La contracción fásica se produce porque se superponen despolarizaciones rápidas (denominadas 'potenciales de acción') a la despolarización parcial de la onda lenta. La aparición de los potenciales de acción en los nervios motores libera A-C, que estimula los receptores muscarínicos de las células musculares lisas, provocando entrada rápida de calcio iónico a la célula. Si esto ocurre en la fase de despolarización de una onda lenta, se generan potenciales de acción en la célula muscular y una contracción.

Como los potenciales de acción sólo ocurren en la cresta o cima de las ondas lentas, la frecuencia de las contracciones en cualquier segmento del intestino es directamente proporcional a la frecuencia de ondas lentas en ese lugar.

En el antro gástrico donde ocurren tres ciclos de ondas lentas por minuto, hay tres contracciones por minuto, en tanto que en el duodeno, se suceden 11 a 12 por minuto. La frecuencia declina a lo largo del intestino delgado, y llega a 9 ciclos por minuto en el íleon distal<sup>3, 8, 12</sup>.

### ¿Cómo se contrae el músculo?

La actividad contráctil, especialmente de los músculos que se contraen fásicamente, está modulada por las fluctuaciones de los niveles del calcio libre intracelular. Con bajos niveles intracelulares de calcio ( $>10^7$  moles), no ocurre contracción. Pero con niveles altos de calcio, se produce la fosforilación de la miosina, que interactúa con la actina para generar la contracción, en una reacción en la que se divide un ATP. Al caer los niveles de calcio, la miosina es defosforilada por una fosfatasa, y el músculo se relaja.

Los músculos que se contraen tónicamente se pueden mantener con bajos niveles de fosforilación de miosina y bajos requerimientos de ATP<sup>11</sup>.

### Contracciones peristálticas

Son contracciones fásicas de los músculos circulares que se propagan a lo largo del tubo digestivo distal; el REB tiene un papel clave para la realización de estas contracciones. El reflejo peristáltico coordinado por el SNE se desencadena por un estímulo luminal, por ejemplo el bolo alimenticio. Al estimularse los receptores de distensión, se contrae el músculo circular proximal al bolo y se relaja el longitudinal, mientras que, distalmente, para recibirlo, se contrae el longitudinal al mismo tiempo que se inhibe o relaja el circular.

### 3) MOTILIDAD GASTROINTESTINAL

El patrón de la actividad motora intestinal varía, fundamentalmente, en condiciones de ayuno (interdigestiva) y en el período postprandial<sup>3, 8</sup>.

En ayuno, la actividad está organizada en una secuencia de eventos cíclicamente recurrentes

conocida como 'Complejos Motores Migratorios interdigestivos' (CMM), que consisten en tres fases de actividad motora diferente y secuencial, y que migran lentamente a lo largo del tubo digestivo.

Cada secuencia comienza en el estómago con una fase de quiescencia o "calma" motora que dura unos 40' (fase I), sigue un período de contracciones peristálticas con un ritmo irregular (fase II), también de 40', y termina con una erupción de contracciones fásicas ininterrumpidas (fase III o de actividad frontal), que dura unos 10', con una frecuencia de tres contracciones por minuto. Después de la fase III, cesan las contracciones y el estómago vuelve a la fase I. Los CMM se repiten cada 90 minutos.

Durante la fase III, el esfínter esofágico inferior alcanza el máximo de presión (para evitar el reflujo); el píloro, que durante la digestión retiene las partículas de alimento mayores de 0.5-1 mm, se abre y deja pasar los restos indigeribles retenidos; y el duodeno alcanza la frecuencia de 12 contracciones por minuto. Además, aumenta la secreción de jugo gástrico, biliar y pancreático. La función de la fase III es barrer los residuos alimentarios del estómago y del delgado, evitando la sobrecontaminación bacteriana.

Con la ingesta de alimentos, se produce un cambio en los movimientos y la secreción: es el patrón postprandial.

Cuando una secuencia deglutoria llega a la unión esófago-gástrica, el fondo gástrico presenta una relajación receptiva mediada por el vago, para que de esa manera no aumente la presión gástrica con el exceso de alimento. Las contracciones del estómago distal se producen según un patrón fásico irregular, para luego estabilizarse en una frecuencia de tres por minuto, provocando el transporte de los alimentos al duodeno e intestino.

La región antro-pilórica tiene la capacidad de discriminar el tamaño de las partículas de los sólidos, y restringir el vaciamiento de las partículas de más de 1 mm de diámetro. En el antro se trituran las partículas grandes, que luego son vaciadas con los líquidos, favoreciendo así una digestión óptima. Si quedan partículas grandes de sólidos, las contracciones terminales cierran el píloro, y estas partículas grandes son enviadas hacia atrás, donde continúa el proceso de molido hasta ser lo suficientemente pequeñas para salir del estómago<sup>8, 12</sup>.

En el **delgado**, las contracciones fásicas tienen un patrón irregular y se propagan en pequeñas zonas, generándose contracciones localizadas que sirven para que la comida progrese lentamente, se mezcle y se digiera. Según la consistencia, composición y cantidad de los alimentos, estos pueden permanecer de 1 a 5 horas en el estómago, para luego tardar otra hora y media en llegar al colon.

La tasa de vaciamiento es directamente proporcional al volumen e inversamente proporcional a la densidad y la osmolaridad. La acidez, las grasas y ciertos aminoácidos (como el L-triptofano) aceleran el vaciamiento y un efecto similar produce una carga grasa en el íleon.

En el **colon**, los restos alimenticios pueden permanecer 1 a 2 días. En situación basal, la motilidad colónica está representada por las *contracciones segmentarias*, cuya función es la de retardar el tránsito intestinal y comprimir la materia fecal, para aumentar la absorción de agua y favorecer la actividad bacteriana. A esta contracción también se la denomina *segmentación*<sup>10</sup>. La progresión del contenido colónico se debe a la acción de *contracciones propagadas de baja amplitud* involucradas en el transporte de líquidos y en la emisión de flatos<sup>1</sup>. En tanto que el vaciamiento del colon se produce por la acción de una vigorosa onda contráctil denominada *movimiento en masa*, que se origina en el colon ascendente y que traslada la materia fecal en sentido caudal. Su expresión manométrica es la *contracción propagada de alta amplitud*<sup>6</sup>, que en los individuos sanos, se produce con el despertar, luego de las comidas o el ejercicio.

La defecación normal es el resultado de la sincronización entre el movimiento en masa y la relajación del esfínter anal, que es consecuencia de la acción del Reflejo Inhibitorio Recto-anal (RIR), desencadenado por la distensión rectal<sup>7</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Bassotti G, Germani U, Morelli A. *Flatus-related colorectal and anal motor events*. Dig Dis Sci 1996; 41: 335-38
2. Bassotti G, Iantorno G, Fiorella S, Bustos Fernandez L, Bilder CR. *Colonic motility in man: Features in normal subjects and in patients with chronic idiopathic constipation*. Am J Gastroenterol 1999; 94: 1760-70
3. Bueno L, Fioramonti J. *Food and Gastrointestinal Motility*. En *Gastrointestinal Motility*. D. Kumar and D. Wingate. 2nd Edition, Churchill Livingstone, 1993. Section 3 Chapter 10, page 130-143
4. Christensen J. *The Enteric Nervous System*. En *Gastrointestinal Motility*. D. Kumar and D. Wingate. 2nd Edition, Churchill Livingstone, 1993. Section 1 Chapter 2, page 10-32
5. Cullen JJ, Eagon JC, Kelly KA. *Gastrointestinal peptide hormones during postoperative ileus*. Dig Dis Sci 1994; 39: 1179-84
6. Freixinos J, Delvaux M. *Colonic motility*. En *An illustrated guide to gastrointestinal motility*. De. Kumar D, Wingate D. 2ª Ed. Churchill Livingstone, 1993
7. Lennard-Jones JE. *Constipation*. En *Gastrointestinal and liver disease*. Ed. Wb Saunders Co. Philadelphia, 1998
8. Malagelada JR, Azpiroz F, Mearin F. *Gastrointestinal Motor Function in Health and Disease*. En Johnson L. *Physiology of the Gastrointestinal Tract*. 2nd edition. New York, p 486-508
9. O'Kelly T, Brading A, Mortensen N. *Nerve mediated relaxation of the human internal anal sphincter: the role of nitric oxide*. Gut 1993; 34: 689-693
10. Painter NS, Truelove SC, Ardran GM, Tuckey M. *Segmentation and the localization of intraluminal pressures in the human colon, with special reference to the pathogenesis of colonic diverticula*. Gastroenterology 1965; 49: 169-77
11. Weisbrodt N W. *Regulation: Nerves and Smooth Muscle*. En *Gastrointestinal Physiology*. Leonard R Johnson. Fifth Edition, 1997. Mosby Chapter 2, page 15-22
12. Weisbrodt N. W. *"Gastric Emptying" and "Motility of the Small Intestine"*. En *Gastrointestinal Physiology*. LR Johnson. Fifth Edition, 1997. Mosby. Chapter 4, page 33-42, and Chapter 5, page 43-50

## B. FISIOPATOLOGÍA ESPECIAL

### 1. ESÓFAGO Y ESTÓMAGO

*Demetrio Cavadas*

*Colaborador: Axel Beskow*

#### INTRODUCCIÓN

En la última década, la patología quirúrgica del tubo digestivo superior presentó cambios significativos. La epidemiología, la investigación y el desarrollo de nuevas formas terapéuticas afectaron de modo diferente a la cirugía del esófago y a la gastroduodenal.

En la década del 80, la cirugía del esófago se limitaba prácticamente al tratamiento del carcinoma epidermoide, de baja incidencia en nuestro país, y a algunas patologías benignas, sólo cuando fracasaba el tratamiento clínico o se desarrollaban complicaciones. Alex Little, en un artículo de la revista *Chest*, publicado en Noviembre de 1987, llamaba la atención sobre ese tema con un título más que sugestivo: «The Esophagus. The Neglected Chest Organ?»<sup>12</sup>, remarcando el impacto que la fisiología y la patología del esófago tenían sobre los otros órganos de la cavidad torácica.

En la década del 90, varios factores determinan la vuelta de la cirugía del esófago a la escena:

1. un mejor conocimiento de la fisiología y la motilidad esofágica;
2. el reconocimiento de la alta prevalencia de la enfermedad por reflujo gastroesofágico, así como de sus manifestaciones y complicaciones;
3. el aumento de la incidencia del esófago de Barrett y del adenocarcinoma;
4. la incorporación del abordaje laparoscópico con importantes beneficios para los pacientes y creciente aceptación de parte de los clínicos tratantes.

En el área gastroduodenal, inversamente, algunas patologías que en otros tiempos colmaban los quirófanos se fueron alejando del manejo del cirujano; un caso evidente es el de la enfermedad ulcerosa gastroduodenal.

El objetivo de este trabajo es analizar la fisiopatología de las afecciones quirúrgicas del esófago y del estómago de mayor prevalencia en la actualidad, con la intención de brindar al Cirujano General una base que le permita interpretar de una manera más racional al paciente portador de patología esófago-gástrica, y en la que pueda fundamentar el diagnóstico y la terapéutica.

#### 1. ESÓFAGO

##### Anatomía funcional

La boca, la faringe y el esófago forman el conducto deglutorio por el que la comida llega al estómago. El sector oro-faríngeo es un área de cruce de varias funciones vitales, entre ellas la respiración y la deglución. El esófago es un tubo hueco de músculo estriado y liso, de 25 a 35 cm de longitud, con un esfínter en cada extremo, que transporta al estómago sólidos, líquidos y gases, y sirve, además, como vía de escape a través del eructo y los vómitos.

Con un criterio funcional, siguiendo a Charles Pope II<sup>13</sup>, dividiremos el esófago en tres segmentos:

##### *Sector superior*

Comprende la faringe y los primeros 4 a 6 cm del esófago, zona donde el músculo estriado se interdigita con el liso del segmento medio. Funcionalmente, este segmento inicia el transporte del bolo alimentario.

Se define como esfínter esofágico superior (EES) a una zona de alta presión intraluminal situada entre la faringe y el esófago, que mide por manometría de 2.5 a 4.5 cm de longitud. El EES está formado por el músculo cricofaríngeo (que no

supera los 2 cm), y un sector del constrictor inferior y del esófago superior. El cricofaríngeo no tiene forma circular como otros esfínteres, sino de una C abierta hacia delante, que se inserta en el cartilago cricoides.

Este sector presenta dos lugares de debilidad en la pared posterior, por encima y por debajo del cricofaríngeo. Entre las fibras horizontales del cricofaríngeo, por abajo, y las fibras oblicuas de los constrictores inferiores por arriba, se configura el triángulo de Killian, sitio en que se asienta el divertículo cervical de Zenker.

#### *Sector medio*

Comenzando unos 4-6 cm por debajo del cricofaríngeo, este sector se extiende 12-14 cm hasta la región del esfínter esofágico inferior. El 1/3 proximal es una mezcla de músculo estriado y liso, y los 2/3 distales están constituidos por músculo liso. Entre la capa muscular longitudinal y la circular se destacan los cuerpos neuronales del plexo mientérico (SNE), que regula la motilidad del esófago.

La función de este segmento es continuar el transporte del bolo alimentario.

#### *Sector inferior*

Este segmento, de 3 a 4 cm de longitud, corresponde al esfínter esofágico inferior (EEI), pero constituye una unidad funcional con la crura diafragmática y el fondo gástrico, que favorece el ingreso del bolo alimenticio al estómago, protege al esófago del reflujo del contenido gástrico, y permite la eliminación de aire como mecanismo fisiológico de descompresión gástrica.

Actualmente, se considera que la estructura muscular del EEI tiene dos componentes: el músculo circular tradicional (*clasp fibers*) y las fibras que rodean la unión esófago-gástrica a manera de cabestrillo, con una disposición prácticamente longitudinal (*sling fibers*), hecho particularmente importante, como veremos, en el tratamiento de la acalasia<sup>48</sup>.

El hiato diafragmático tiene una dirección casi vertical, de manera que el esófago atraviesa un túnel de 4 a 5 cm, para pasar de una cavidad de baja presión (tórax) a una de alta presión (abdomen). Esa presión diferencial se mantiene por la prensa diafragmática y el efecto de "sellado" de la membrana frenoesofágica de Laimer<sup>52, 67</sup>.

A continuación, se analizará la fisiopatología de las afecciones más prevalentes del esófago en cada uno de estos tres sectores funcionales.

### **Sector superior - deglución**

#### *Fisiología*

La deglución comienza con una fase voluntaria pre-oral y oral, durante la cual el bolo es impulsado por la contracción lingual hacia la faringe. Esto activa los receptores linguales orofaríngeos, iniciándose la fase faríngea y esofágica, o reflejo de la deglución. En realidad, hay dos fases faríngeas: una temprana, que es voluntaria y se caracteriza por la contracción de la capa longitudinal, que acorta la faringe y sube el EES, favoreciendo su apertura; y otra tardía, que es involuntaria, en la que se contrae la capa circular para completar el vaciamiento de la faringe. El reflejo de la deglución es una compleja serie de acontecimientos que tienen la finalidad de impulsar el alimento a través de la faringe y el esófago, e impedir el paso del mismo a las vías respiratorias<sup>53</sup>.

Los eventos de la deglución pueden resumirse en:

**1) reconfiguración de la boca y oro-faringe:** la oro-faringe cambia su rol de vía aérea por el de vía digestiva (cierra de la boca, nasofaringe y vestíbulo laríngeo, carga del bolo en la lengua y apertura del EES).

**2) movimiento del bolo hacia el esófago:** por acción de la bomba lingual y los constrictores, a una velocidad de 15 cm por segundo, se transfiere el bolo de la boca al esófago en menos de 1 segundo<sup>55</sup>.

Completado el pasaje del bolo al esófago, se invierte el proceso de reconfiguración faríngea, y la oro-faringe retoma la función respiratoria.

#### *Apertura del EES*

Los siguientes elementos determinan la apertura del EES durante la deglución:

1. la elevación del hioides
2. la relajación del músculo cricofaríngeo
3. la elasticidad del cricofaríngeo
4. la presión y acortamiento de la faringe

Es importante aclarar la **diferencia entre relajación y apertura del EES**.

La relajación es un componente de la apertura, se valora a través de la manometría, y precede en 0.1 segundos a la apertura, que sólo puede evidenciarse radiológicamente y está condicionada, primariamente, por el movimiento hacia delante y arriba del hioides y la laringe, como consecuencia de la contracción de los músculos supra e infrahioides<sup>18, 25, 33</sup>.

La coordinación de la deglución es central y se realiza en un área de la sustancia reticular del tronco cerebral, junto al núcleo solitario, que se ha identificado como centro de la deglución. Las vías aferentes y eferentes comprenden los pares craneales V, VII, IX, X, XI y XII.

Siguiendo la fase esofágica de la deglución, la peristalsis en el tercio superior del esófago, donde hay músculo estriado, depende del nervio vago, mientras que en la parte baja, con músculo liso, depende del SNE.

#### *Protección de la vía aérea*

La acción coordinada de la lengua, faringe y EES promueve la transferencia del alimento ingerido de la boca al esófago, mientras protege la vía aérea de aspiraciones. En el caso de producirse una aspiración, el reflejo tusígeno es el último mecanismo de defensa. Además, el EES mantiene un estado de contracción tónica que evita el paso de aire al esófago durante la respiración, así como el reflujo del contenido esofágico a la faringe y vía aérea.

#### *Métodos de evaluación*

La secuencia de la deglución es tan rápida que resulta difícil detectar la falla de sus componentes. La **videodeglución** es, actualmente, el procedimiento de elección para el estudio de la deglución y sus alteraciones, por la capacidad del video para el registro dinámico, y por la posibilidad de volver a ver los hallazgos, regulando la velocidad desde cuadro por cuadro hasta imagen detenida, evitando molestias al paciente y exposición excesiva a la radiación.

Se evalúa el tiempo de tránsito oral y faríngeo, el comportamiento de la faringe respecto al clareo del bolo, si existen residuos en las valéculas, senos piriformes o recesos laterales de la lengua y si hay pasaje de contraste a la vía aérea<sup>3</sup>. Se denomina **penetración**, si el pasaje a la vía aérea no

supera el plano de la glotis, y **aspiración**, si pasa el nivel de la glotis. La aspiración no es un trastorno de la deglución en sí, sino un síntoma del trastorno.

Si la aspiración ocurre antes de realizar el trago de contraste, es por alteración de la etapa oral o del inicio de la faríngea (el alimento cae en una faringe no preparada para la deglución y pasa a la vía aérea).

La aspiración posterior al trago, en cambio, se puede deber a:

- paresia faríngea y retención en las valéculas
- mala apertura del EES
- un trastorno de la peristalsis esofágica, con reflujo del alimento a la faringe por movimientos antiperistálticos

#### **La manometría computarizada permite estudiar:**

- la progresión de la presión de la base de la lengua y la contracción faríngea
- la presión de reposo del EES y su capacidad de relajación
- la coordinación entre los dos anteriores

La manometría registra presiones del EEI 2 o 3 veces superiores en sentido antero posterior que lateral, por la forma en C ya descrita del cricofaríngeo. Los transductores de registro circunferencial permiten hacer un promedio de los 360° de la presión EES. El rango de normalidad varía entre 30 y 100 mm de Hg.

Además de la estructura muscular, que es el componente activo de la contracción, el EES tiene un componente pasivo, dado por su estructura elástica, que representa unos 10 mm de Hg. de su presión. La pérdida de la elasticidad, por fibrosis, provoca disfunciones de la deglución<sup>18</sup>.

La **videomanometría** aprovecha las ventajas de ambos métodos, y permite correlacionar el movimiento de las estructuras anatómicas con los resultados de las presiones intraluminales, como se ve en el estudio de la presión intrabolo como medida de evaluación de la apertura del EES (Figura 10).

#### **Disfagia orofaríngea**

La disfagia es un síntoma común y frustrante, definido como una sensación de adherencia u obstrucción al paso de los alimentos a través de la

boca, la faringe o el esófago. La disfagia secundaria a un trastorno proximal al esófago se denomina disfagia orofaríngea o de transferencia, ya que hay dificultad en la transferencia voluntaria del alimento de la boca al esófago.

Se estima que más de un 10% de los pacientes agudos internados en hospitales, y hasta un 60% de los asistidos en sistemas domiciliarios, tienen problemas de alimentación, la mayoría originados en su etapa oro faríngea, particularmente aquellos pacientes con secuelas de traumas, enfermedad cerebro vascular y enfermedad de Parkinson<sup>25</sup>.

Los síntomas asociados incluyen: tos, regurgitación nasal, voz nasal, ahogos, disartria, y alteraciones del sueño, como apnea del sueño y ronquidos. La semiología debe incluir la evaluación de la boca y el cuello, y el examen neurológico, particularmente de los pares craneales.

### *Fisiopatología*

El transporte anormal del bolo a través del conducto deglutorio se da por:

- mala preparación oral del bolo alimentario
- alteraciones linguales
- contracción faríngea débil
- apertura inadecuada de EES
- incoordinación entre la contracción faríngea y la relajación del EES

De acuerdo con la fisiopatología la disfagia puede ser:

1. **mecánica:** bolo de gran tamaño o estrechamiento de la luz del conducto.
2. **motora:** falta de coordinación o debilidad de las contracciones, o alteración de la inhibición deglutoria (ver fisiología de la peristalsis)

### *Etiopatogenia*

Las alteraciones de la deglución oro faríngea no son específicas de una enfermedad en particular y han sido descritas en una variedad de trastornos neurológicos, musculares y de anomalías anatómicas. En muchos casos, la disfagia puede ser sólo un síntoma del padecimiento global<sup>10, 25</sup>.

### *Causas neurológicas*

Cualquier proceso que afecte el centro de la deglución o los nervios que llevan los estímulos aferentes y eferentes ocasionará disfagia: acciden-

te cerebrovascular (ACV), Poliomiélitis, enfermedad de Parkinson, enfermedad de la motoneurona, parálisis cerebral, tumor cerebral, Esclerosis Múltiple, trauma encefálico, enfermedad de Wilson, y diferentes formas de demencia<sup>10, 25</sup>.

Las alteraciones fisiopatológicas son: compromiso del movimiento de los labios y la lengua, retraso del gatillado faríngeo, fallas en el mecanismo faringo-laríngeo, residuo permanente, alteración de la relajación del EES y de la coordinación deglutoria, trastornos de la peristalsis y cuadros de apraxia<sup>10</sup>.

### *Causas musculares*

Las enfermedades que afectan el músculo estriado de la orofaringe, como la Miastenia Gravis, la Polimiositis, o las distrofias musculares, provocan residuos faríngeos y mala peristalsis.

### *Causas anatómicas*

Una *compliance* disminuida del EES puede provocar una apertura insuficiente, como se ve en los pacientes portadores de Divertículo de Zenker o barra del cricofaríngeo. También pueden provocar disfagia las membranas post-cricoides, los tumores, la tiroiditis, los abscesos retro faríngeos, la radiación, los osteofitos, las compresiones vasculares, etc.

### **Membranas post-cricoides**

Son membranas formadas por una delgada capa de mucosa y submucosa, generalmente excéntricas, que asientan en los primeros centímetros del esófago. En una serie de videodegluciones<sup>10</sup>, se hallaron membranas en el 7% de los pacientes con disfagia, más frecuentemente en mujeres. Las membranas post-cricoides se han asociado a la anemia por deficiencia de hierro, síndrome conocido como Paterson-Brown-Kelly o Plummer-Vinson, que causa, además, glositis y alteraciones de la peristalsis, y se asocia con un carcinoma epidermoide del esófago, boca o faringe, en un 10% de los casos.

### **Divertículo de Zenker**

Es la bolsa que, a expensas de la capa mucosa y submucosa, se forma por encima del EES

(seudodivertículo hipofaríngeo) (Foto 1). Es una patología poco frecuente, que predomina en mujeres en la 6ª y 7ª décadas de la vida.

### Fisiopatología

Clásicamente se consideraba que la causa que originaba el divertículo era la falta de coordinación entre la contracción faríngea y la relajación del EES, o una falla en la relajación del EES (acalasia del cricofaríngeo).

Estudios de video deglución combinados con manometrías han demostrado que el EES se relaja en forma normal, pero existe una disminución de la apertura del mismo durante el pasaje del bolo, provocada por la **pérdida de la elasticidad del EES por fibrosis del cricofaríngeo**, con aumento de la presión en la hipofaringe (presión intrabolo) y formación progresiva del divertículo por un mecanismo de pulsión<sup>9, 10, 25, 67</sup>.

Si bien algunos pacientes presentan reflujo gastroesofágico (RGE) asociado, no se ha encontrado relación causal entre las dos patologías.

Se considera la misma fisiopatología en los pacientes que presentan disfagia sin divertículo (barra del cricofaríngeo). La radiografía muestra una disminución de la apertura del EES y una profunda impronta hacia delante, como dedo de guante, provocada por la fibrosis del cricofaríngeo. (Foto 2)

La manometría demuestra una especie de rampa en la presión de la hipofaringe, precediendo la onda de claro faríngea. Dicha rampa representa la presión intrabolo aumentada, expresión de la resistencia al pasaje del bolo. (Figura 10)<sup>9, 10</sup>.

### Enfoque terapéutico

Si bien la terapéutica debe basarse en el tipo particular de problema y en la enfermedad de base, las observaciones que arrojan los estudios manométricos y radiológicos permiten plantear algunas estrategias para hacer más eficiente la deglución y minimizar las posibilidades de aspiración<sup>3, 10</sup>.

Estas medidas incluyen ejercicios, cambios posturales, modificaciones de la dieta y programas de asistencia y supervisión.

Los **tratamientos locales** tienen indicación en los defectos de apertura del cricofaríngeo (barra y divertículo de Zenker).

La miotomía extramucosa debe abarcar el cricofaríngeo y al menos unos 5 cm del esófago proximal, y debe ser complementada con la resección del divertículo, que se realiza preferentemente utilizando sutura mecánica.

La miotomía no produce abolición del tono de reposo del EES, sino apenas una reducción del 50%, aproximadamente, sugiriendo que los beneficios de la miotomía tienen que ver con un aumento de la apertura y una disminución de la resistencia al flujo trans-esfinteriano<sup>25</sup>.

Se han publicado resultados variables de la miotomía en pacientes con disfagia secundaria a ACV, trauma, polio o enfermedad de la motoneurona<sup>10</sup>.

**Secuelas de la miotomía del EES:** la pérdida del EES puede provocar aerofagia, aspiraciones y agravar o desencadenar síntomas supraesofágicos de una enfermedad por reflujo concomitante. En la práctica, los riesgos de la miotomía son poco frecuentes y autolimitados. En pacientes con antecedentes de RGE, es recomendable la realización de una funduplicatura para disminuir los riesgos de aspiración postmiotomía.

### SECTOR MEDIO - TRANSPORTE

#### Fisiología

Se analizará en conjunto la motilidad del cuerpo esofágico, del EEI y de la crura.

### a) CUERPO ESOFÁGICO

La **peristalsis primaria** es el patrón motor del esófago iniciado por el acto de la deglución, en el que los esfínteres y el cuerpo del esófago actúan en forma coordinada. Se reconoce por la actividad peristáltica faríngea, la relajación del EES y la contracción de los milohioideos. Una deglución gatilla la relajación de ambos esfínteres y la contracción peristáltica, que atraviesa el músculo estriado y el liso del esófago, con una latencia e intensidad propias en cada sector. La contracción ocurre 1 a 2" después de la deglución en el tercio superior; 3 a 5" después en el tercio medio; y 5 a 8" más tarde en el inferior<sup>18</sup>.

La amplitud muestra valores de 53 (+ - 9) mm Hg en el esófago superior, 35 (+ - 6) mm Hg en el medio (unión del músculo estriado con el liso), y

69 (+ - 12) en el esófago distal. La velocidad de la onda es de 3, 5 y 2,5 cm por segundo, respectivamente (4 cm/segundo de promedio).

Comparada con la rapidez de los eventos faríngeos, la peristalsis esofágica es lenta. El bolo alimenticio ingerido es "clareado" del esófago en 8 a 10 segundos. El vaciamiento está determinado fundamentalmente por la amplitud de las ondas. Normalmente, el esófago responde en una relación 1 a 1 a las degluciones faríngeas. Pero, como el tiempo que toma la etapa faríngea es de 1 segundo contra 8 del tránsito esofágico, cuando hay una sucesión de degluciones, como en la ingesta rápida de líquidos, la actividad esofágica se inhibe y sólo la última de las degluciones desencadenará la peristalsis esofágica. Esto se denomina **inhibición deglutoria**<sup>18, 63, 67</sup>.

Si quedara en el esófago alimento residual, producto de una peristalsis primaria inefectiva, sería removido por lo que se denomina peristalsis secundaria. La peristalsis secundaria se diferencia de la primaria en que no es precedida por la peristalsis faríngea y la relajación del EES. Puede ser provocada al inflar y desinflar un balón intraesofágico, y se desencadena ante un episodio de reflujo, por lo que este reflejo debe ser una respuesta de los receptores esofágicos al ácido, a la osmolaridad o a la distensión<sup>18</sup>.

#### ¿Cómo se genera la peristalsis?

En el músculo estriado, la peristalsis primaria está dada por una excitación vagal secuencial (vía colinérgica), que proviene del centro de la deglución, y es abolida por una vagotomía bilateral cervical alta.

En la peristalsis del músculo liso, están implicadas vías excitatorias colinérgicas y vías inhibitorias NANC<sup>16</sup>. Rattan, Weisbrodt y Christensen<sup>24, 68</sup> señalaron que la estimulación vagal, así como la deglución, provoca una secuencia de inhibición (o contracción «off») seguida por la contracción del músculo circular del esófago (contracción «on»). Estudios electrofisiológicos demostraron que la contracción «off» o período de latencia se produce por la hiperpolarización de la membrana, y está mediada por un transmisor NANC que es el óxido nítrico (NO). A continuación, ocurre la despolarización de la membrana, que genera la contracción «on», mediada por la acetil-colina (A-C).

La secuencia peristáltica se da por un gradiente en la acción colinérgica y de NO en cada sector del esófago. La influencia excitatoria colinérgica, que es predominante en el esófago proximal, aumenta la amplitud y acorta el período de latencia de las contracciones. Inversamente, la acción inhibitoria (NO) es más activa hacia distal y alarga el período de latencia<sup>68</sup>.

El reflejo peristáltico puede desencadenarse por estímulos centrales, o provenientes de la luz esofágica. Al bajar el bolo alimenticio, se estimulan receptores que envían sus estímulos aferentes al centro integrador en el plexo mientérico (SNE). De ahí parte un impulso eléctrico eferente que se transforma en químico a través de los neurotransmisores, generando una respuesta de inhibición (relajación) de la capa muscular circular por delante o distal al bolo, con contracción de la capa longitudinal, que crea una cámara de baja presión. A continuación, se genera una respuesta de estimulación (contracción) de la capa circular por detrás o proximal al bolo, que crea una cámara de alta presión. Esto provoca el movimiento del bolo en sentido céfalo-caudal. Estas "unidades funcionales" se suceden a lo largo del esófago y, como su activación es secuencial en sentido distal, se genera un movimiento propulsivo o peristáltico.

Si se anula la secuencia inhibitoria, por ausencia o bloqueo del NO, se reduce el período de latencia de las contracciones, particularmente en el esófago distal, provocando contracciones simultáneas. Si en cambio se bloquea la A-C se suprime la amplitud de las contracciones y se prolonga el período de latencia, más en el esófago proximal que en el distal.

#### b) ESFÍNTER ESOFÁGICO INFERIOR (EEI)

El EEI tiene la propiedad de mantener una contracción tónica, alcanzando una presión que oscila entre 15 y 25 mm de Hg, respecto de la presión fúndica. Esa presión basal se debe a un tono miogénico, modulado por influencias neuro-hormonales excitatorias (A-C) e inhibitorias (NO y VIP)<sup>13, 18</sup>.

#### Factores que modifican el tono del EEI

1) **Contracción:** el EEI desarrolla una contracción refleja inmediatamente después del paso de la onda peristáltica. También se contrae en el pe-

riodo postprandial y en la fase III gástrica de los CMM<sup>19</sup>.

La presión del EEI (pEEI) se incrementa con la inspiración por la contracción de la crura, y ante aumentos bruscos de la presión intrabdominal, por contracciones reflejas o por transmisión pasiva de la presión intraabdominal y de la crura.

**2) Relajación:** la deglución provoca una caída de la presión del EEI que se mantiene hasta que la onda peristáltica llega al esfínter. La onda peristáltica secundaria produce el mismo efecto. Además, el EEI se relaja al eructar, vomitar o hacer arcadas. Este tipo de relajación, no relacionada con la deglución (no hay contracción faríngea ni milohioidea), se ha denominado relajación transitoria del EEI (RT EEI). Las RT EEI se caracterizan porque la caída de la presión es abrupta y de una duración más prolongada (10 a 45 segundos)<sup>13, 16</sup>. La estimulación faríngea, y sobre todo la distensión del fondo gástrico parecen ser los estímulos principales para las RT EEI.

La vía aferente de esos estímulos llegaría al núcleo del tracto solitario del vago. Allí se generarían las RT EEI, integrándose con funciones asociadas, como la deglución, la respiración y la contracción de la crura.

El ácido gamma aminobutírico GABA<sub>B</sub> es un neurotransmisor que media los reflejos inhibitorios de estas funciones a nivel del SNC. El GABA<sub>B</sub>, así como las drogas agonistas GABA<sub>B</sub>, inhiben las RT EEI (ver capítulo de RGE)<sup>24</sup>.

La relajación del EEI (de cualquier tipo) está mediada por fibras vagales preganglionares colinérgicas que sinapsan en el plexo intramural (SNE) con neuronas inhibitorias NO<sup>18, 67, 70</sup>. El NO estimula la guanilato-ciclasa, enzima que produce monofosfato de guanosina cíclico (cGMP), a partir del trifosfato de guanosina (GTP). El cGMP es un mediador intracelular que induce la hiperpolarización y relajación del EEI. El balance del cGMP se equilibra por la acción de una fosfodiesterasa que destruye el GTP, sustrato del cGMP.

Distintos tipos de sustancias, compuestos endógenos, neurotransmisores, hormonas, hábitos dietéticos, etc., afectan la p.EEI<sup>11, 14, 19</sup>.

**Estimulantes de la contracción:** A-C, gastrina, motilina, dopamina (D1), alfa adrenérgicos, histamina, serotonina, prostaglandina (PG) F, somatostatina, PP, sustancia P, indometacina, metoclopramida, cisapride, proteínas.

**Inhibidores de la contracción:** glucagon, óxido nítrico, secretina, dopamina (D2), beta adrenérgicos, progesterona, VIP, PG A, E1 y E2, colecistokina, polipéptido inhibidor gástrico, nicotina, xantinas, morfina, grasas.

## c) CRURA DIAFRAGMÁTICA (ESFÍNTER EXTERNO)

Si bien ya en 1958 lo señalaba Ingelfinger, recién en las últimas dos décadas se brinda suficiente evidencia de la función que desempeña la crura como EEI externo. La manometría muestra que la contracción de la crura aumenta 10-20 mm Hg la p.EEI en inspiraciones normales, pero llega a incrementarla 100-150 mm en una inspiración profunda. Sólo la presión registrada al final de la espiración refleja exclusivamente la p.EEI<sup>24</sup>.

La relación funcional entre el hiato y el esófago parte de un origen embriológico común. El diafragma está compuesto por un *sector costal* que se origina en los mioblastos que forman el sector lateral de la pared, y se inserta en las costillas, y un *sector crural* que proviene del mesenterio dorsal del esófago y se inserta en la columna. Este último, el diafragma crural, y especialmente el pilar derecho del diafragma, forma el hiato esofágico<sup>39, 40</sup>.

El diafragma crural actúa independientemente del costal en diferentes funciones gastrointestinales. En la inspiración, el crural se contrae una fracción de segundo antes que el costal, hecho importante para la protección del mecanismo antirreflujo. Durante el eructo y el vómito, mientras el sector costal se contrae, el sector crural permanece relajado<sup>24, 70</sup>.

La crura se inhibe acompañando los estados de relajación refleja del EEI. El reflejo inhibitorio depende de vías vagales o vago-frénicas inhibitorias (NO).

## d) SENSORIALIDAD ESOFÁGICA

La vía sensorial es el polo aferencial de los sistemas integradores. Casi toda la información es trasladada al SNC por las fibras aferentes de los nervios vagos y esplácnicos. Esta información posibilita integrar las respuestas autonómicas, y puede llegar a niveles superiores, como el sistema límbico, el tálamo, el hipotálamo y la corteza cerebral.

Rodrigo y col.<sup>18</sup> describieron la presencia de terminaciones nerviosas libres y perivasculares en la submucosa, terminaciones libres intraepiteliales, y otras dentro de los ganglios mientéricos. Las terminaciones intraganglionares actuarían como mecanorreceptores. Las intraepiteliales serían mecánico, osmo, termo y quimiorreceptores. Los mecanorreceptores también transducen sensaciones de dolor. Cuando se distiende un balón en el esófago, se pueden observar tres tipos de respuesta:

- 1) si la presión de distensión es pequeña, se desencadena una peristalsis secundaria, sin percepción sensorial;
- 2) si es moderada, se percibe una sensación de presión;
- 3) si la presión es mayor, la persona siente malestar y dolor torácico.

Los estímulos relacionados con reflejos fisiológicos que ocurren sin percepción sensorial (1) son transmitidos por el vago, mientras que las sensaciones nociceptivas y de dolor (2 y 3) son transmitidas por los nervios espláncnicos.

Recientemente, se ha estudiado la "decodificación" de estos estímulos a sensaciones esofágicas, mediante potenciales evocados, tomografía con emisión de positrones (PET), y resonancia magnética nuclear funcional.

Muchos trastornos del esófago y del tubo digestivo en general, como el dolor torácico no cardiogénico, el esófago irritable o hipersensible, la dispepsia no orgánica o el colon irritable, englobados con la denominación de trastornos funcionales, no pueden ser interpretados ni explicados en la línea de los trastornos motores. Su etiopatogenia debe buscarse en la afección del polo aferencial y los centros de procesamiento de esa información, es decir que son alteraciones de la sensorialidad. En estos pacientes, habría una hiperalgesia central, que se iniciaría con un aumento en la transmisión trans-sináptica de las señales. La llegada de esa información es interpretada erróneamente por los centros superiores, como señales de alarma, y genera una respuesta alterada de los efectores. Esto ocurre en la amígdala del sistema límbico, que interactúa con el hipocampo (donde se almacena la memoria emocional), y la corteza prefrontal (donde se interpreta y controla la reacción emocional)<sup>36</sup>. Finalmente, la órgano-especificidad hará que uno o más órganos se afecten.

## ESTUDIO DE LA MOTILIDAD ESOFÁGICA

La **videofluoroscopia** permite estudiar los aspectos morfológicos y la motilidad esofágica, particularmente el vaciamiento. Con un trago aislado de 60 ml de contraste y de pie, el vaciamiento normal del esófago es inmediato y total. Para categorizar la dificultad en el vaciamiento, se puede realizar una **seriada esofágica minutada** de pie con registros a 1', 3', 5', 10' y 30' de la ingesta.

La **manometría** es el test diagnóstico de elección, ya que permite valorar en forma cualitativa y cuantitativa las presiones intraluminales y la coordinación de la actividad muscular del esófago. En la Figura 11, se observa la correlación entre una manometría y una videodeglución. La entrada de contraste ocurre a la marca de 1 segundo. Enseguida se inicia la onda peristáltica. La cola del bolo de bario pasa cada sector coincidiendo con el comienzo manométrico de la onda de presión. Completada la secuencia peristáltica a los 13.8", todo el bario ha sido evacuado al estómago.

La manometría evalúa de distal a proximal y en forma sucesiva, tres componentes:

1. esfínter esofágico inferior
2. contractilidad del cuerpo esofágico y morfología de las ondas
3. esfínter esofágico superior (ver «Sector Superior - Métodos de evaluación»)

## Trazados manométricos normales y patológicos

### 1- Esfínter esofágico inferior

El objetivo es medir la p. reposo y valorar la relajación deglutoria, considerando la duración, el porcentaje de relajación, y la p. residual (Figura 12).

La p. residual es la diferencia entre la p. de relajación del esfínter más baja registrada y la p. basal gástrica. La relajación del EEI es la diferencia entre la p.EEI y la p.residual, expresada como un porcentaje. Como la p. residual es independiente de la p. de reposo del EEI, es mejor indicador de la función del EEI que el porcentaje de relajación (útil en la acalasia)<sup>18, 97</sup>.

## 2- Cuerpo esofágico

Se evalúan las contracciones musculares y la actividad peristáltica.

La peristalsis muestra una secuencia ordenada de la contracción de proximal a distal (Figura 13). Los parámetros que más se analizan son la amplitud y duración de las ondas y la velocidad de propagación.

Algunos ejemplos de **contracciones anormales** son: las simultáneas, las no transmitidas y las de picos múltiples (multifásicas).

En las contracciones simultáneas, para cada deglución todas las ondas ocurren al mismo tiempo, sean isobáricas como en la acalasia (Figura 14) o simultáneas múltiples, como en el espasmo difuso del esófago (Figura 15).

La figura 16 muestra contracciones no transmitidas: no hay respuesta peristáltica con el 1° trago, con el 2° es normal, y con el 3° hay respuesta proximal pero sin propagación distal.

También se consideran patológicas las contracciones en las que el promedio de amplitud es muy débil (menor de 30 mm de Hg), o muy fuerte (mayor de 180 mm de Hg)<sup>12, 18</sup>.

### Fisiopatología de los trastornos motores primarios

Las alteraciones motoras representan modificaciones en las conductas esperadas de los efectores musculares.

El mecanismo fisiopatológico que provoca los trastornos primarios de la motilidad es la falla de las neuronas inhibitorias. El grado de inhibición presente es inversamente proporcional a la velocidad de progresión de la contracción. Si la inhibición es del 100% (normal), la peristalsis es normal. Si la inhibición es del 0% (ausente), las contracciones serán simultáneas (aperistalsis).

Las patologías de la motilidad esofágica se diagnostican, en general, cuando se realiza una manometría a pacientes con una de estas tres situaciones:

- 1) dolor torácico no cardiológico sin causa aparente
- 2) disfagia no obstructiva
- 3) evaluación preoperatoria de una cirugía antirreflujo

### Mecanismo fisiopatológico del dolor y la disfagia no obstructiva

**Dolor:** si la estimulación de los mecanorreceptores de la pared esofágica por distensión o por espasmo, es suficientemente intensa, se traduce como dolor. Eso puede explicar muchos episodios cortos de dolor torácico, de 1' a 2" de duración. Pero hay pacientes que presentan cuadros prolongados de dolor, que remiten y se exacerbaban, en los que a veces se encuentra una correlación manométrica con ondas de gran amplitud y duración. Estas contracciones provocarían dolor por un mecanismo de isquemia de la pared esofágica. Además, la alteración de la sensorialidad esofágica, a la que nos referimos antes, genera un esófago "hipersensible".

**Disfagia:** se relaciona con un trastorno en el tránsito (hipoperistalsis o aperistalsis) o en el orificio de salida (mala relajación o hipertonía del EEI). Las ondas simultáneas o incluso las contracciones aisladas de gran amplitud pueden provocar disfagia por impactación o mala progresión del alimento.

**La clasificación de los trastornos motores** ha sido siempre objeto de controversia. Hay pacientes que tienen una motilidad diferente de la "normal", pero esto puede no tener significación clínica o correlación con los síntomas.

Seleccionamos una de las clasificaciones que toma en consideración el patrón predominante de las contracciones musculares (Tabla 1)<sup>28, 29</sup>.

La acalasia es el único trastorno primario de la motilidad documentado con certeza y será, por este motivo, el más analizado.

### Acalasia

Si bien fue reconocida hace 300 años, recién en 1937 Lendrum propone el actual concepto de que la enfermedad es causada por una relajación incompleta del EEI y la denomina «acalasia». Es una enfermedad rara, con una incidencia de 1/100.000 habitantes/año y una prevalencia de 8 - 12%<sup>30</sup>.

La acalasia primaria o idiopática, que es la más difundida en todo el mundo (especialmente en Europa y USA), es de etiología desconocida. En Sudamérica, particularmente en Brasil, la acalasia

| Trastorno funcional        | Término descriptivo                        | Hallazgo manométrico                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|----------------------------|--------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| MOTILIDAD SIN COORDINACIÓN | <b>ACALASIA</b>                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ausencia de peristalsis distal</li> <li>- Relajación incompleta EEI (presión residual &gt; 8 mm Hg)</li> <li>- Presión de reposo EEI elevada (&gt;45)</li> <li>- Línea basal de presión esofágica elevada</li> </ul>                                                                 |
| MOTILIDAD MAL COORDINADA   | <b>ESPASMO ESOFÁGICO DIFUSO</b>            | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Contracciones simultáneas en &gt; 20% de las degluciones</li> <li>- Peristalsis intermitente</li> <li>- Contracciones repetitivas (&gt; 3 picos)</li> <li>- Duración prolongada (&gt; 6")</li> <li>- Contracciones retrógradas</li> <li>- Relaj. aisladas incompletas EEI</li> </ul> |
| MOTILIDAD HIPERCONTRÁCTIL  | <b>ESÓFAGO EN CASCANUECES (NUTCRACKER)</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Amplitud peristáltica distal aumentada (&gt; 180 mm de Hg)</li> <li>- Duración peristáltica distal aumentada (&gt; 6")</li> </ul>                                                                                                                                                    |
|                            | <b>EEI HIPERTENSIVO</b>                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Presión reposo EEI &gt; 45 mm Hg</li> <li>- Relajación incompleta EEI (presión residual &gt; 8 mm Hg)</li> </ul>                                                                                                                                                                     |
| MOTILIDAD HIPOCONTRÁCTIL   | <b>MOTILIDAD ESOFÁGICA INEFECTIVA</b>      | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Contracciones peristálticas no transmitidas (&gt; 30 %) y</li> <li>- Amplitud distal &lt; 30 mm Hg</li> <li>- en &gt; 30% de las degluciones</li> </ul>                                                                                                                              |
|                            | <b>EEI HIPOTENSIVO</b>                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Presión reposo EEI &lt; 10 mm Hg</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                          |

predominante es secundaria a la enfermedad de Chagas, siendo el agente etiológico el *Trypanosoma Cruzii*. En Argentina, sólo 10 - 20% de los casos es de etiología Chagásica<sup>37</sup>.

Las alteraciones fisiológicas de la acalasia (falla en la relajación del EEI con aperistalsis del músculo liso del esófago) son causadas por un daño en la innervación con disfunción del SNE. Se observan menos células ganglionares, e infiltrados mononucleares rodeando las células ganglionares del plexo mientérico, en particular las neuronas ganglionares inhibitorias (NO y VIP dependientes), que son las que median la relajación del EEI y la secuencia de peristalsis proximal-distal (Figura 17)<sup>28, 29, 44, 50</sup>.

También puede haber afectación del núcleo dorsal del vago y de fibras vagales. La asociación con otras disfunciones autonómicas, como la gastroparesia, ha llevado a considerarla como una neuropatía difusa<sup>72</sup>.

Se postularon **mecanismos patogénicos** neurodegenerativos, virales, inflamatorios y autoinmunes. El hallazgo de anticuerpos (ATC) anti-neu-

rona mientérica es un fuerte argumento a favor de la teoría autoinmune. Se ha descrito la asociación con el antígeno HLA clase II, denominado DQw1, y su presencia sería desencadenada por infecciones virales como el Herpes Zoster y el Sarampión. Los ATC no se unen solamente a las neuronas inhibitorias. Esto explicaría las otras disfunciones motoras. Algunos estudios sostienen una predisposición inmunogenética para el desarrollo de la acalasia idiopática<sup>64</sup>.

Los síntomas predominantes son disfagia, dolor torácico y pérdida de peso. Pirosis se presenta hasta en un 47%<sup>60</sup>. La retención crónica de los alimentos dilata progresivamente el esófago, que adopta una conformación tortuosa con codos y rodillas. A medida que el esófago se dilata, la pared pierde tono y aumenta la *compliance*. Los síntomas de dolor disminuyen, pero empeora el vaciamiento, aumentando los riesgos de regurgitación y aspiración.

Una potencial y grave complicación de la acalasia es el desarrollo de un **carcinoma**

**epidermoide**, cuyo riesgo se estima aumentado en 16 veces comparado con la población general. Lovisek y col.<sup>37</sup> publicaron una prevalencia global de cáncer en acalasia de 9.21%, que sube al 18.9% si se analizan sólo los estadios III y IV. Los carcinogénicos de los alimentos retenidos, potenciados por la contaminación bacteriana, actúan como promotores sobre un terreno de esofagitis crónica, favorecida por la estasis, la infección local y las deficiencias nutricionales.

**La pseudoacalasia neoplásica** responde a un mecanismo fisiopatológico similar: la pérdida de las influencias inhibitorias por el compromiso de las neuronas del plexo mientérico, secundario esta vez a la infiltración neoplásica de la pared del órgano, o a través de factores humores que alteran la función motora del esófago como parte de un síndrome paraneoplásico.

### Espasmo esofágico difuso (EED)

Se caracteriza por disfagia y dolor retroesternal, con un trazado manométrico con contracciones no peristálticas, alternando con otras peristálticas<sup>38</sup>. Representa menos del 10% de los trastornos motores. La etiología es desconocida y el mecanismo fisiopatológico sería un defecto en la vía inhibitoria debido a una disponibilidad disminuida de NO. La falta del estímulo inhibitorio (y el predominio colinérgico excitatorio) acorta los períodos de latencia y las contracciones resultan simultáneas. Se ha documentado la evolución a una acalasia en el 3 - 5% de los casos<sup>28, 45</sup>.

### Esófago en cascanueces (nutcracker)

Definido por la presencia de ondas peristálticas de gran amplitud, es el trastorno motor más común, y representa el 48% de las causas de dolor torácico asociado a un trastorno primario de la motilidad. Su etiología es desconocida. Es de destacar, como en el EED, la superposición de síntomas con el perfil psicológico (altos niveles de ansiedad, somatización y depresión) y con umbrales bajos al dolor, hecho comprobado mediante la distensión de balones intraesofágicos (alteración de la sensorialidad esofágica)<sup>39</sup>.

### EEl hipertensivo

Con dolor torácico y disfagia como síntomas, representa entre el 0.5 y 2.8 de los trastornos

motores primarios. En una recopilación de Katada y Hinder<sup>43</sup>, un 26% correspondía a acalasia; del 74% restante, un 60% eran formas puras de EEl hipertensivo, y el resto se asociaba a otros trastornos: esófago en cascanueces, RGE, EED, secuela post Nissen, cáncer de cardias.

Resulta paradójico el hallazgo de un EEl hipertensivo en >10% de los pacientes con RGE patológico. El mecanismo del reflujo sería por un aumento de las RT EEl. La hipertensión del EEl altera el *clearance* esofágico favoreciendo la esofagitis<sup>29, 28</sup>.

### Motilidad esofágica inefectiva (MEI)

Es una entidad manométrica caracterizada por un esófago hipocontráctil. La motilidad esofágica es inefectiva cuando la amplitud de las contracciones distales es < 30 mm Hg (baja amplitud o contracciones no transmitidas) en al menos 30% de las degluciones. Estos pacientes antes se clasificaban como Trastornos No Específicos de la Motilidad Esofágica (NEMD: *Nonspecific Esophageal Motility Disorders*)<sup>28, 29</sup>. La mayor parte de los casos de MEI y de hipotonía del EEl se presentan asociados al RGE y a la escleroderma.

### Enfoque terapéutico de la acalasia

Dado que la función motora nunca retorna a la normalidad, el tratamiento es paliativo, y apunta, a través de métodos quirúrgicos y no quirúrgicos, a liberar la obstrucción funcional del EEl, favoreciendo la acción inhibitoria del NO, bloqueando la acción excitatoria de la A-C, o provocando una disrupción muscular en el EEl.

Los **nitratos** (dintrato de isosorbide, nitroglicerina) proveen óxido nítrico exógeno, y los **bloqueantes de los canales de calcio** (diltiazem, nifedipina) disminuyen la amplitud de las contracciones y la presión del EEl al impedir la entrada de calcio en el músculo liso. Se administran antes de las comidas y producen durante unas horas un descenso de la presión del EEl, asociado con hipotensión y cefaleas. La efectividad decrece a los pocos meses del tratamiento<sup>40</sup>. Recientemente, se publicó el empleo en la acalasia del **Sildenafil**, droga popularizada por su uso en la impotencia. El Sildenafil bloquea la 5-fosfodiesterasa, que normalmente destruye el GTP (ver EEl).

En la acalasia hay baja disponibilidad de NO y, en consecuencia, poca activación de la guanilato ciclasa, con disminución del cGMP. Al inhibirse la fosfodiesterasa, no se destruye el GTP, y así hay más sustrato para formar cGMP, que es el mensajero que desencadena la relajación del EEI<sup>8</sup>.

La **toxina botulínica (BoTx)** es un agente paralizante que actúa a nivel de los canales de calcio, bloqueando la liberación de la A-C de las terminales nerviosas<sup>49</sup>. Se inyecta en el EEI por vía endoscópica. Su efectividad cae promediando el año y se desconocen las consecuencias de las inyecciones reiteradas.

La **dilatación neumática** reduce la p.EEI por disrupción de sus fibras musculares. Si bien los actuales balones (Microvasive RigiFlex) son más seguros y efectivos, no es aconsejable dilatar más de 2 - 3 veces. La perforación esofágica ocurre en el 2 a 8% de los casos. El descenso de la presión del EEI a menos 10 mm Hg es el mejor predictor de buen resultado alejado<sup>52</sup>.

La actual **miotomía** es una modificación de la técnica de Heller de 1913. Se realiza en la cara anterior y se extiende 6-8 cm en el esófago distal y 2 cm en el estómago, con el agregado de un procedimiento antirreflujo parcial anterior (Dor) o posterior (Toupet). Las vías de abordaje pasaron de la toracotomía izquierda a la laparotomía, y de la toracoscopia a la laparoscopia.

Los métodos terapéuticos más utilizados son la dilatación y la miotomía. Las otras son terapias de acción temporal, para pacientes afeos o de alto riesgo. La **operación de Heller-Dor/Toupet, por vía laparoscópica**, es el procedimiento terapéutico de elección, porque ofrece los mejores resultados alejados con un solo tratamiento<sup>48</sup>.

Los fracasos de la dilatación y de la cirugía (miotomías incompletas) se pueden explicar por la falta de disrupción o sección de las fibras oblicuas, es decir, del sector más distal del EEI (*slings fibers*, ver «Anatomía Funcional»)<sup>49</sup>. Por la misma razón, las miotomías por toracotomía o toracoscopia tienen más recidivas, pero poco reflujo gastroesofágico, a pesar de no tener valvuloplastia.

#### OTRAS PATOLOGÍAS

#### TRASTORNOS MOTORES SECUNDARIOS

Una variedad de enfermedades sistémicas provocan alteraciones motoras en el esófago, por daño

del músculo liso o del sistema nervioso autonómico. Es el caso de las enfermedades del colágeno (esclerodermia, Enfermedad Mixta, LES), enfermedades infiltrativas (amiloidosis), metabólicas (Diabetes), endócrinas (Tirotoxicosis), entre otras<sup>73</sup>.

El trastorno motor secundario más común es la MEI asociada al RGE crónico, como consecuencia del daño miogénico o neurogénico que provoca el RGE, alterando la capacidad contráctil del músculo esofágico.

La **Esclerodermia (E) o Esclerosis Sistémica** es la que más compromete al esófago. Es una enfermedad de etiología y patogenia desconocida, caracterizada por una vasculitis obliterante de los pequeños vasos -de probable origen autoinmune- y una proliferación de tejido conectivo que lleva a la fibrosis de múltiples órganos (piel, corazón, pulmones, riñones, gastrointestinal)<sup>73</sup>.

El compromiso gastrointestinal es el tercero más frecuente, junto con la piel y el fenómeno de Raynaud. El esófago es el órgano más comprometido. El daño precoz de la innervación colinérgica y los infiltrados inflamatorios en el plexo mientérico provocan una disminución de la amplitud de las contracciones y de la p.reposo del EEI<sup>8</sup>. Con la progresión de la enfermedad, se compromete el músculo liso del esófago, con fibrosis y luego atrofia muscular.

El RGE es severo, por incompetencia del EEI y mal vaciamiento esofágico.

La prevalencia de la esofagitis erosiva supera el 60%, con muchos casos que evolucionan a la metaplasia columnar y al adenocarcinoma.

Las **Miopatías Inflamatorias Idiopáticas**, como la **Dermatomiositis** o la **Polimiositis**, se caracterizan por un proceso inflamatorio mononuclear y linfocitario de las células musculares. Además del compromiso del músculo liso con alteración de la p.EEI y de la peristalsis, también se afecta el músculo estriado, con disfunción del cricofaríngeo, músculos de la faringe y del esófago proximal, agregándose disfagia oro-faríngea a los síntomas distales<sup>8</sup>.

La disfagia del **Síndrome de Sjogren** se atribuye, en parte, a la xerostomía, y en mayor grado a las alteraciones de la motilidad asociadas a esta entidad.

La neuropatía autonómica de la **Diabetes** afecta el vaciamiento esofágico, por disminución de la amplitud de las contracciones o por contracciones no transmitidas. Se presenta en el 80% de los diabéticos con neuropatía periférica.

## DIVERTÍCULOS DEL ESÓFAGO TORÁCICO

Se clasifican topográficamente en **divertículos del tercio medio o medioesofágicos** y **del tercio inferior o epifrénicos**. De acuerdo con su mecanismo de formación, pueden ser por tracción o por pulsión. En el mecanismo de tracción, la bolsa se forma por un proceso extrínseco, generalmente inflamatorio, que tracciona un sector de la pared del esófago (divertículo verdadero). En el mecanismo de pulsión, la presión endoluminal, aumentada en algún sector como consecuencia de un trastorno de la motilidad, provoca una "hernia" de la mucosa a través de las capas musculares (divertículo falso).

Los **divertículos del tercio medio**, considerados clásicamente por tracción, secundaria a procesos inflamatorios ganglionares del mediastino, se asocian actualmente a la presencia de trastornos motores subyacentes, como el EED.

Los **divertículos epifrénicos** asientan en los 3 o 4 cm distales del esófago. Típicamente por pulsión, resultan de una mala coordinación entre el esófago distal y el EEL, o de un trastorno más difuso, como una acalasia o un EED. La manometría detecta el trastorno motor subyacente. La diverticulectomía debe ser acompañada de una amplia miotomía y un procedimiento antirreflujo.

La **seudodiverticulosis intramural** es una entidad rara, secundaria a algún trastorno motor, generalmente el esófago en cascanueces<sup>1</sup>.

## PERFORACIÓN ESPONTÁNEA DEL ESÓFAGO

Descrita por Boerhaave en 1724 como perforación postemética, puede ocurrir también ante otras causas que aumenten bruscamente la presión intraabdominal. Durante el reflejo del vómito, el esófago y sus esfínteres se relajan para que el estómago contraído vacíe su contenido. En estos pacientes, por una alteración de la motilidad, el esófago y en especial el EES permanecen contraídos en el momento del vómito. Esto origina un brusco aumento de la presión intraesofágica, que provoca la rotura de la pared, generalmente en el sector izquierdo del esófago distal supradiaphragmático<sup>45</sup>.

Las alteraciones de la motilidad se consideran secundarias a una esofagitis por reflujo<sup>47</sup>. Como factor predisponente se halló una ausencia de la muscular de la mucosa en el sitio de la ruptura<sup>48</sup>.

## Sector inferior - mecanismo antirreflujo

### Introducción

El concepto de **Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico (ERGE)** fue evolucionando de la mano de los métodos de diagnóstico. Cuando todo se basaba en la radiología, los síntomas se relacionaban con la presencia de una hernia hiatal. La utilización de la endoscopia llevó el centro de la atención al diagnóstico de la esofagitis. Con la aparición de métodos más sensibles de diagnóstico, como el monitoreo prolongado de Ph esofágico y la manometría, se llega a un concepto más amplio y fisiopatológico de la enfermedad.

Las manifestaciones clínicas de la ERGE se detallan en la tabla 2.

TABLA 2  
Espectro de la ERGE

| Típicos                | Atípicos         | Complicaciones |
|------------------------|------------------|----------------|
| Pirosis                | Dolor de pecho   | Ulceración     |
| Regurgitación          | Tos              | Estenosis      |
|                        | Asma no alérgico | Metaplasia     |
|                        | Laringitis       | columnar       |
| (con o sin esofagitis) | Alter. dentarias |                |

La **prevalencia real de la ERGE** es difícil de precisar por la variedad del espectro clínico, y porque sólo consultan al médico los pacientes con síntomas frecuentes o persistentes y con complicaciones (*iceberg* de la ERGE) (Figura 18). Se estima que 10% de la población tiene síntomas diarios y hasta un 30%, síntomas ocasionales, semanales o mensuales<sup>31</sup>.

Los informes de familias en las que 2 o más miembros en la misma generación tenían Barrett, algunos con adenocarcinoma, y otros ERGE sin Barrett, hacen pensar en la existencia de una **ERGE de tipo familiar**, en la que podrían intervenir factores genéticos, alimentarios, ausencia de *Helicobacter pylori*, etc.

### Fisiopatología

La **etiología de la ERGE** es multifactorial y surge de la alteración del delicado balance entre

los factores defensivos (barrera antirreflujo, clearance del reflujo, resistencia de la mucosa) y los factores agresivos (material refluído) (Tabla 3).

TABLA 3  
Factores fisiopatológicos en la ERGE

1. Barrera antirreflujo (1ª línea de defensa)  
RT EEI - Hernia hiatal - p. EEI - Válvula flap  
Mecanismos del RGE: 1) por RTEEI, 2) por estrés, 3) libre
2. Clearance esofágico (2ª línea de defensa)  
Peristalsis esofágica. Hernia hiatal. Secreción salival
3. Resistencia de la mucosa (3ª línea de defensa)  
Factores preepiteliales, epiteliales y postepiteliales
4. Material refluído (factor de agresión)  
Volumen, Características

## BARRERA ANTIRREFLUJO

El RGE se produce por una alteración de la motilidad que afecta el mecanismo "valvular" del EEI. El RGE es finalmente el resultado de un juego de presiones entre el estómago y el esófago, y el gradiente entre la presión intragástrica y la intraesofágica (Gp. G-E) es lo que determina el reflujo. La presión de la unión E-G (p. E-G) es la suma de la p.EEI + p.crura.

Los aumentos de la presión intragástrica, la contracción de la pared abdominal, la inspiración (crea presión negativa intratorácica y positiva intraabdominal), y especialmente los grandes esfuerzos, todos tienden a aumentar el gradiente y favorecer el reflujo. Pero todas estas situaciones se acompañan de contracciones de la crura, que elevan la p.E-G, nivelan el gradiente, evitando el reflujo (respuesta adaptativa). Cuando existe una hernia hiatal, la contracción de los pilares ya no aumenta la presión del EEI, que además está intratorácico. Los aumentos de la p.intraabdominal no son protegidos por la crura.

Este mecanismo del reflujo se denomina por estrés (presión).

Por lo tanto, el reflujo gastroesofágico debería atribuirse a una debilidad del EEI o de la crura

diafrágica, y los pacientes portadores de ERGE deberían tener un EEI hipotónico, una alteración en la crura, o ambos. Sin embargo, se ha observado que en pacientes con ERGE leve, no erosiva, es decir en los estadios iniciales de la enfermedad, la p.del EEI y de la crura son normales.

## a) Relaciones transitorias del EEI

Numerosos datos indican que en personas normales y en pacientes con ERGE inicial, tanto adultos como niños, el mecanismo principal del reflujo son las relajaciones transitorias de EEI<sup>12, 39</sup>.

En estos pacientes, se ha observado una mayor frecuencia de RT EEI (3 a 8 por hora, lo normal es 2 a 6) y una mayor frecuencia de reflujo en cada RT EEI (60-70%, lo normal es 40-50%).

La distensión gástrica es el principal estímulo desencadenante de RT EEI, a través de los receptores de tensión de la pared de la región subcardial. Por este mecanismo ocurren RT en el período postprandial, que ocasionan episodios de reflujo fisiológico. Esto se exagera en el paciente aerofágico.

Un volumen intragástrico de 750 a 1000 ml multiplica por 4 la tasa de RT EEI.

Las RT EEI disminuyen significativamente en posición supina y durante la noche. Las RT EEI son la causa del reflujo de pie (diurno) que tienen muchos pacientes, a pesar de tener un EEI competente.

Los factores que aumentan el reflujo por RT EEI son: la presión abdominal (lo aumenta 30-60%), la presencia de una hernia hiatal, el acortamiento esofágico y la frecuencia y duración de las RT.

Varios agentes farmacológicos han demostrado inhibir las RTEEI: los antagonistas de la CCK-A, la atropina, la morfina y los inhibidores de la NO sintetasa. Recientemente, el baclofen, un agonista GABA<sub>B</sub> (ver «EEI»), demostró inhibir las RT EEI y el RGE dependiente de este mecanismo, en sujetos sanos<sup>40</sup>. Futuros estudios revelarán el rol de esta droga en la ERGE.

## Acción de la terapia antirreflujo sobre las RT EEI:

Se ha informado que la ranitidina disminuye la frecuencia. El omeprazol y el cisapride parecen no tener efecto alguno. Respecto del tratamiento qui-

rúrgico antirreflujo, ha sido largamente estudiado el efecto de las funduplicaturas sobre la presión del EEI, no así sobre las RT. Un estudio demuestra que la funduplicatura produce una reducción del 50% en la frecuencia de RT EEI y una marcada reducción de las RT EEI que generan reflujo (de 47 a 17%)<sup>20</sup>.

### b) Rol del EEI

Con la progresión de la enfermedad se desarrolla una falla mecánica del EEI, definida por una p. basal por debajo de 15 mm de Hg (es crítica cuando es menor de 6 mm), o bien por una longitud total del esfínter menor de 2 cm, o del sector intraabdominal menor de 1. En estas circunstancias, el EEI es incompetente para controlar el reflujo. El RGE es Libre. La máxima expresión de reflujo libre se ve en la esclerodermia.

El grado de severidad de la esofagitis es indirectamente proporcional a la presión del EEI. La causa de la incompetencia del EEI en la ERGE parece ser un daño miogénico o neurogénico del EEI por el material refluído, que afectaría en forma irreversible la capacidad contráctil del músculo<sup>12, 67</sup>.

### c) Hernia hiatal (HH)

La relación entre el esófago distal, el hiato y el estómago es dinámica. Con cada secuencia peristáltica, se contrae la capa longitudinal del esófago (sería dependiente de la serotonina), provocando un acortamiento esofágico y un estiramiento de la membrana freno-esofágica (F-E). Luego, con la relajación del músculo longitudinal y la elasticidad de la membrana, todo vuelve a su lugar. Este fenómeno produce una "herniación fisiológica" de la unión E-G en cada deglución, cuya traducción radiológica es la ámpula frénica (Figura 19).

La inflamación crónica produce retracción del músculo longitudinal y pérdida de la elasticidad de la membrana F-E, causando un ascenso progresivo de la unión E-G y agrandamiento del hiato. Cuando la distancia entre la impronta crural y la línea Z no supera los 2 cm, la herniación es fisiológica. Si es mayor de 2 cm, es una hernia por deslizamiento tipo I<sup>34</sup>.

Además de aumentar la presión de cierre del EEI (función de esfínter externo), la pinza del pilar derecho aumenta la angulación de la unión esofagogástrica, debido a que el sitio de inserción

en las vértebras es más distal. Este hecho, de importancia en la acción antirreflujo, ya fue remarcado por Allyson en 1951<sup>24</sup> (Figura 20)

La presencia de una hernia hiatal altera la barrera antirreflujo y el *clearance* esofágico. El EEI pasa a estar intratorácico a efectos de la presión negativa, y la pinza diafragmática, cuando se contrae en cada inspiración y no protege el EEI. En cambio, comprime la bolsa gástrica alterando el vaciamiento del esófago, ya que provoca reflujo del contenido del estómago herniado hacia el esófago, fenómeno conocido como re-reflujo<sup>28</sup> (Figura 21).

La incidencia de hernia hiatal aumenta a medida que progresa la gravedad de la ERGE, 40% si hay síntomas de reflujo sin esofagitis, 65% si hay esofagitis endoscópica, y 85% en la estenosis por reflujo<sup>12, 24, 67</sup>.

### d) "Válvula Flap" Gastro-esofágica

Hill introduce el concepto de la *válvula flap*, que es el pliegue mucoso-muscular formado por el ángulo de entrada del esófago en el estómago. Cuando se inspecciona la unión esofagogástrica desde abajo, con el endoscopio en retroflexión, se observa un pliegue de 180°, que se extiende 3 o 4 cm a lo largo de la curvatura menor. La *válvula flap* G-E se clasifica en 4 grados: los I y II son cardias continentes, los III y IV son incontinentes y se asocian a la presencia de una hernia hiatal. Según Hill, estos grados se correlacionan mejor con la severidad del RGE, que la propia presión del EEI<sup>19</sup>.

### e) "Yield pressure" (yp)

Es la presión en que el cardias "cede" y se abre ante un aumento de la presión intragástrica, medida durante la endoscopia o la manometría esofágica<sup>21</sup>.

La "yield pressure" es útil para valorar la competencia del cardias.

Es baja en los pacientes con reflujo gastroesofágico patológico, demostrado por monitoreo de pH, y aumenta marcadamente al realizar una funduplicatura.

La yp se correlaciona con la presencia de una hernia hiatal y su tamaño, con la *válvula flap* G-E y con la exposición del esófago al reflujo ácido. En cambio, no se ha observado relación con la p.EEI ni con su longitud intrabdominal.

La yp puede considerarse como una medida de la *válvula flap* G-E<sup>21</sup>.

**f) Una hipótesis** que intenta explicar la secuencia de estas alteraciones motoras<sup>41</sup>, propone que la ERGE comienza por un aumento en la tasa de RT EEI. Este aumento estaría relacionado con un exceso de distensión del fondo gástrico generado por factores alimentarios, aerofagia, obesidad, retardo en la evacuación gástrica, etc. *El mecanismo fisiopatológico inicial del RGE sería por RT EEI.* Los episodios crónicos de reflujo provocan inflamación del esófago distal y del cardias, y terminan comprometiendo el EEI.

A la hipotensión del EEI se suma la retracción de la capa longitudinal del esófago, que favorece la formación de la hernia hiatal y el acortamiento del esófago. El hiato se agranda y se pierde la función de "pinza" de la crura diafragmática. *El mecanismo del RGE pasa a ser libre y por estrés.*

La esofagitis crónica termina alterando la peristalsis esofágica y el clearance.

#### g) Mecanismo de acción de la funduplicatura

1- crea una zona de alta presión alrededor de un EEI hipotensivo, que actúa durante las relajaciones del EEI, tanto deglutorias como transitorias. Para que esta presión se transmita sobre el EEI, es fundamental conseguir un segmento de esófago abdominal sin tensión. Es importante aclarar que con la válvula "floppy" se consigue un control completo del reflujo, a pesar que la manometría no siempre demuestra un aumento muy significativo de la p.reposo del EEI, tal vez porque la acción de la válvula se pone de manifiesto cuando se distiende el fondo gástrico;

2- reduce la capacidad de distensión del fondo gástrico, anulando el principal mecanismo de gatillo de las RT EEI;

3- reconstruye el mecanismo de la "válvula flap" gastroesofágica;

4- acelera el vaciamiento gástrico, efecto probablemente relacionado con la alteración de la relajación receptiva del fondo gástrico (acomodación).

La menor tasa de RT EEI y la alteración en la acomodación gástrica que provoca la funduplicatura, explican la distensión postprandial, *bloating* y meteorismo que se observa en el postoperatorio, a pesar de que las válvulas sean flojas, cortas y calibradas, en pacientes que, además, son aerofá-

gicos y tienen aumentada la frecuencia de degluciones espontáneas de saliva como mecanismo de depuración fisiológica del material refluído.

#### CLEARANCE ESOFÁGICO

Es la capacidad de mantener un pH esofágico por encima de 4.

La depuración esofágica depende de la peristalsis, de la acción de la gravedad y de la secreción salival.

La peristalsis esofágica juega un rol clave. Cantidades pequeñas de reflujo desencadenan ondas de peristalsis secundaria que depuran el esófago.

Múltiples episodios de reflujo se consideran normales, siempre y cuando sean "clareados" rápidamente. Cuando el clearance es deficiente, los episodios de reflujo se hacen prolongados (> 5')<sup>42</sup>. Por manometría, la motilidad esofágica es inefectiva para depurar el esófago cuando la amplitud de las ondas distales es menor de 30 mm de Hg en más del 30% de la degluciones, y hay más de 30% de ondas no transmitidas.

Si persiste ácido en contacto con la mucosa esofágica, será neutralizado por la secreción salival. Por día, se segregan de 1000 a 1500 ml de saliva, rica en potasio, bicarbonato y Factor de Crecimiento Epidérmico (EGF). La deglución de saliva constituye un importante mecanismo de protección, por la peristalsis que desencadena y su capacidad buffer.

Durante el sueño, el clearance esofágico es fisiológicamente deficiente; hay menor actividad peristáltica, menor secreción salival y falta la acción de la gravedad. El reflujo supino se asocia con esofagitis más severas.

La presencia de una hernia hiatal empeora el vaciamiento esofágico<sup>39</sup>.

#### RESISTENCIA DE LA MUCOSA

Con este término, se engloba una serie de procesos que ocurren dentro de la mucosa, y que tienen por fin evitar o minimizar el daño que provoca el contacto del ácido y otros agentes agresivos. La mucosa esofágica segrega mucina, polipéptidos, como el EGF, y prostaglandinas.

La resistencia de la mucosa es un proceso dinámico, que implica mecanismos de defensa pre-epiteliales, epiteliales y post-epiteliales<sup>43</sup> (Figura 22).

## Factores pre-epiteliales

El *mucus*, compuesto por glicoproteínas de alto peso molecular, tiene características viscoelásticas y propiedades de gel, que evitan que lo atraviesen las proteínas grandes como la pepsina, pero no es efectivo contra los iones  $H^+$ . Las glándulas mucosas del esófago son insuficientes para dar a la capa mucosa del esófago la jerarquía que tiene la gastroduodenal<sup>43</sup>.

La *capa acuosa* en suspensión es un reservorio de *aniones bicarbonato* ( $CO_3H^-$ ) y constituye un medio alcalino vecino a la superficie epitelial, que neutraliza los iones  $H^+$  que atravesaron la capa mucosa. La capacidad de secreción de  $CO_3H^-$  es escasa. El  $CO_3H^-$  llega por difusión de la sangre.

## Factores epiteliales

La mucosa esofágica, de tipo escamoso estratificada, está formada por tres capas: córnea, espínosa y germinal (desde la luz hacia la profundidad).

La córnea, por la cubierta de lípidos de su membrana celular y las estrechas uniones intercelulares, tiene una elevada resistencia eléctrica y una baja capacidad para la difusión de iones<sup>44</sup>.

La barrera epitelial incluye, además, un sistema *buffer* intra y extracelular y un sistema de transporte de  $H^+$ . Cuando la capacidad *buffer* intracelular (fosfatos, proteínas y  $CO_3H^-$ ) es excedida, entran iones  $H^+$  y el pH intracelular se acidifica. Esto «gatilla» un sistema de transporte o intercambio, que consiste en una bomba  $Na/H^+$ , que incorpora  $Na$  y elimina  $H^+$  al espacio intercelular.

La excesiva acidificación intercelular llevaría a la necrosis celular, si no actuara el sistema *buffer* extra-celular, que es el  $CO_3H^-$  que difunde de la sangre<sup>45</sup>.

## Factores post-epiteliales

Están relacionados, fundamentalmente, con el *flujo sanguíneo* que aporta nutrientes y oxígeno para las funciones celulares;  $CO_3H^-$  para el sistema *buffer* extracelular, y remueve los productos metabólicos dañinos, como el ácido y el  $CO_2$  que resulta de la neutralización del  $H^+$ . Se sabe que la exposición al ácido y la injuria celular incrementan, como respuesta adaptativa, el flujo sanguíneo, la replicación celular y la restitución del epitelio<sup>44</sup>.

## MATERIAL REFLUIDO

El reflujo es siempre gástrico y duodenal (mixto). Numerosos trabajos experimentales y clínicos avalan la importancia del ácido clorhídrico ( $ClH$ ) y la pepsina como agentes causales de la esofagitis por reflujo<sup>22</sup>. **Acido y pepsina** actúan asociados. El pH óptimo para la activación de la pepsina es  $< 4$ . Por otro lado, el ácido es resistido por la mucosa, pero combinado con pepsina, provoca daño macroscópico y microscópico<sup>22</sup>. El mecanismo de acción del  $ClH$  es complejo. Cuando hay exceso de  $H^+$ , la bomba  $Na/H^+$  lo intercambia por potasio. De esa manera, sale  $H^+$  pero la entrada de  $Na$  a la célula genera edema celular. Además, el  $H^+$  inactiva la bomba  $Na/K$  ATPasa causando acumulación de  $Na$  y generando mayor edema intracelular, que termina llevando a la muerte celular<sup>46, 47</sup>.

La toxicidad celular de los **ácidos biliares** depende del pH del medio y de su estado físico: deben ser solubles y no ionizados. A pH 7 (como en el duodeno), están ionizados y no provocan daño. En el medio gástrico, con un pH  $< 2$ , precipitan; pero entre 2 y 7 de pH, se de-ionizan y de esa forma atraviesan la membrana celular. Es decir que cierto nivel de acidez en el esófago facilita la absorción de bilis, aumentando su concentración intracelular<sup>48, 49</sup>. Por esta razón, la inhibición de la secreción ácida mejora la esofagitis que provocan los ácidos biliares y debe realizarse con altas dosis de IBP.

La pepsina y la tripsina dañan el epitelio por sus propiedades proteolíticas, que les permiten «digerir» las sustancias intercelulares que mantienen la cohesión celular, aumentando la permeabilidad y la difusión del  $ClH$  y los ácidos biliares.

La pepsina se activa en un medio ácido; la tripsina, en un medio alcalino.

## ROL DEL HELICOBACTER PYLORI (Hp)

Desde que se sabe que el Hp es el responsable de las gastritis crónicas que se asocian con la mayoría de las úlceras gastroduodenales, el linfoma tipo Malt y el adenocarcinoma gástrico, se generó un criterio masivo de necesidad de erradicar la bacteria. Pero, por otra parte, se ha evidenciado que **la erradicación del Hp agrava la evolución de la ERGE**. En USA, se observó que los pacientes infectados con Hp cepas cag-A tenían menor tendencia a desarrollar complicaciones de la

ERGE, con menor incidencia de Barrett y adenocarcinoma. Se ha observado que la tasa decreciente de la infección por Hp en los países desarrollados se asocia con una disminución de la incidencia de la úlcera péptica y el cáncer gástrico, pero con un aumento de la ERGE, el Barrett y el adenocarcinoma esofágico. Inversamente, en las poblaciones asiáticas y negras se vincula una mayor predisposición a infectarse con Hp cepas cag-A, con una menor incidencia de adenocarcinoma del esófago<sup>16</sup>.

**Los mecanismos de acción** de la infección por Hp en la ERGE son a través de la reducción de la secreción ácida y la producción de amonio por la bacteria. Si bien será analizada en el capítulo de fisiopatología gástrica, es la distribución topográfica del Hp lo que determina su efecto sobre la secreción ácida. Si la gastritis es antral, predomina la hipersecreción; si es corporofundica, hay hiposecreción por atrofia de la mucosa<sup>16</sup>. El amonio que genera la ureasa de la bacteria tiene un importante poder *buffer* del ácido. El pK elevado del amonio (9.1) le permite neutralizar el ácido en un medio de pH alto, como el esófago, mientras que tiene poco efecto en el pH normal del estómago.

Los pacientes con ERGE que están infectados con Hp, responden mejor a los IBP con una menor tasa de recidivas. Considerando la alta prevalencia de la infección, al decidir la erradicación del Hp hay que poner en la balanza los beneficios potenciales de evitar una úlcera péptica, un linfoma o un cáncer gástrico frente a la probabilidad de agravar una ERGE, con sus complicaciones, el costo de su manejo, y el riesgo potencial de desarrollar un adenocarcinoma esofágico. **Ante la duda, es conveniente operar el reflujo y tratar el Hp.**

## MÉTODOS DE ESTUDIO

Dada la baja sensibilidad de la clínica, la evaluación del paciente con RGE requiere de estudios que valoren la morfología (video-endoscopia digestiva alta -VEDA- y seriada esofagogástrica) y la funcionalidad (manometría y monitoreo prolongado del pH esofágico). Además, puede ser necesario investigar el vaciamiento gástrico y la presencia de reflujo duodeno gastro-esofágico.

**La VEDA con biopsia** es fundamental para el diagnóstico con confirmación histológica y el seguimiento de la esofagitis y la metaplasia columnar.

**La seriada E-G, bajo control fluoroscópico**, brinda la mejor información anatómica para evaluar la hernia hiatal y la estenosis. El tamaño de la hernia y la no reductibilidad (esófago acortado) pueden modificar la táctica quirúrgica.

**La manometría esofágica** aporta valiosa información. La presencia de un EEI hipotensivo pronostica un padecimiento crónico y dependiente de la medicación. La peristalsis puede determinar el tipo de valvuloplastia a realizar. La manometría descarta otros trastornos de la motilidad (como acalasia). Finalmente, localizar el EEI es útil para ubicar la sonda del monitoreo del pH.

## Monitoreo prolongado de pH esofágico de 24 hs

Es el "gold standard" para diagnosticar la exposición de la mucosa esofágica al ácido. Se consideran patológicas las caídas del pH esofágico por debajo de 4. Se fijó el límite de 4 considerando que la pepsina se activa si el pH es < 4, y porque los síntomas, en general, aparecen cuando el pH cae debajo de 4<sup>11</sup>. Un estudio reciente que utilizó curvas de distribución de pH para identificar los pacientes con y sin reflujo, encontró umbrales diferentes: entre 5 y 6.4 en posición de pie, y entre 4.5 y 5.7 en posición acostado. Por lo tanto, con el valor de 4 tal vez estemos subestimando la cantidad de reflujo patológicos, especialmente cuando es mixto (ácido + alcalino)<sup>12, 31</sup>.

La variable de valoración del RGE más usada para **definir si el reflujo es fisiológico o patológico** es la proporción del tiempo total en que el pH está debajo de 4, expresado en minutos o porcentaje de tiempo (normal < 4.5% o < 7%, según los autores). Para definir el RGE como patológico, Johnson y DeMeester<sup>4, 32</sup> propusieron un *score de pH* que considera 6 variables de la medición de pH, conocido universalmente como *score de DeMeester* (Tabla 4).

Los registros de pH por encima de 7 pueden estar falseados por la secreción de saliva y bicarbonato, y por los electrodos de antimonio (miden saturación de O<sub>2</sub>, además del pH), y no correlacionan con los dosajes de bilirrubina en el esófago, por lo que el monitoreo prolongado de pH esofágico no es un método confiable para la detección del reflujo duodenogastroesofágico.

TABLA 4

| Variable                     | Valor normal |
|------------------------------|--------------|
| Porcentaje de tiempo < 4     |              |
| Total                        | < 4.5 %      |
| De pie                       | < 8.4 %      |
| Acostado                     | < 3.5 %      |
| Número de episodios          |              |
| Total                        | < 46.9       |
| Episodios > 5 minutos        | < 3.5        |
| Episodio más largo (minutos) | < 19.8       |
| Score                        | < 14.7       |

### Valoración del componente alcalino del reflujo

El centellograma con radioisótopos (Tc-HIDA) ofrece la gran ventaja de ser un método no invasivo, pero no aporta datos cuantitativos para definir el reflujo como patológico y tiene factores de error (superposición del delgado y del hígado izquierdo, naturaleza intermitente del reflujo biliar, etc.).

### Monitoreo ambulatorio de la bilirrubina

El Bilitec 2000 es un dispositivo espectrofotométrico que detecta la bilirrubina. La sonda emite luz con la misma longitud de onda de la máxima absorbencia de la bilirrubina (453 nm). La luz se refleja y vuelve a la sonda. La bilirrubina presente se cuantifica por el porcentaje de luz que es absorbida.

El Bilitec tiene limitaciones que lo hacen semicuantitativo. En un medio muy ácido (< 3.5), la longitud de onda de la bilirrubina cambia a 400 nm, perdiéndose su detección en más de un 30% (falsos -). Además, una variedad de sustancias con colorantes amarillos, como la manteca, provoca lecturas altas al interferir la absorción de la luz (falsos +)<sup>12</sup>.

### Impedanciometría

Este método, todavía no muy difundido, tiene interesantes ventajas.

Permite evaluar en forma simultánea **reflujo y motilidad**, detectar tanto el reflujo de líquidos como el de gases, diagnosticar simultáneamente el reflujo ácido y alcalino (aunque sin discriminarlos), y cuantificar la respuesta de relajación muscular previa a la contracción.

## MANIFESTACIONES Y COMPLICACIONES DE LA ERGE

### ESOFAGITIS

Un 40% de los pacientes con RGE desarrollan esofagitis, que en la mitad de los casos puede ser severa<sup>12</sup>. Histológicamente, la esofagitis provoca cambios de bajo grado o de alto grado<sup>22</sup>. En los de bajo grado, los cambios epiteliales son reactivos, producto de la proliferación epitelial, sin células inflamatorias. Los cambios de alto grado se caracterizan por injuria epitelial severa, y el mejor indicador es la infiltración de la mucosa con neutrófilos o eosinófilos<sup>17</sup>. La destrucción del epitelio lleva a la formación de erosiones y úlceras. Con el tiempo, los cambios agudos dan paso a la inflamación crónica, que afecta la lámina propia y la submucosa (raramente penetra más allá de la muscular de la mucosa). Si la inflamación, ulceración, granulación, fibrosis y reparación continúan a lo largo del tiempo, se llegará a la estenosis y la re-epitelización. Los sectores ulcerados se tapizarán en dirección cefálica con un epitelio de tipo columnar (metaplasia columnar del esófago).

No es fácil definir endoscópicamente el estadio de la inflamación.

El método más objetivo para el diagnóstico de las complicaciones de la ERGE es el estudio histopatológico de la biopsia<sup>17</sup>.

Los cambios de alto grado, las ulceraciones, la fibrosis y la metaplasia son marcadores inequívocos de la esofagitis por reflujo<sup>22</sup>.

Desde el punto de vista pronóstico, la pregunta más importante que debe contestar el patólogo es si hay metaplasia intestinal y displasia.

El 80% de las estenosis benignas son por reflujo. Un 7-20% de las esofagitis no tratadas desarrollará estenosis, pero es bajo el porcentaje de las esofagitis que, intratratamiento, evoluciona con estenosis<sup>26</sup>.

Los **mecanismos fisiopatológicos** de la esofagitis y la metaplasia columnar se analizarán en conjunto.

La intubación nasogástrica prolongada, la ingesta de AINE, el Zollinger Ellison y la Esclerodermia favorecen el desarrollo de estenosis. Las estenosis asientan, en general, en la unión escamo-columnar. En las esofagitis sin Barrett, las estenosis son cortas y distales. En el Barrett, como el

cambio escamo-columnar se halla más alto, las estenosis son más proximales<sup>42</sup>.

## **METAPLASIA COLUMNAR - ESÓFAGO DE BARRETT**

Se acepta universalmente que el revestimiento columnar del esófago es consecuencia de la acción crónica y continua del RGE.

La prevalencia es baja en chicos y aumenta con la edad (hecho consistente con una patología adquirida), estimándose del 10 al 13% en el adulto, aunque es probable que la patología se halle sub-diagnosticada, por diferencias en los criterios que definen la entidad, por el bajo índice de biopsias que realizan los endoscopistas, y porque un 20 % de los pacientes no refieren historia clásica de reflujo previa<sup>6, 7</sup>.

La prevalencia estimada como real sería: 1 / 250 de la población general, 1 / 100 adultos de más de 50 años y 1 / 20 adultos con síntomas frecuentes de RGE. El epitelio metaplásico es inestable, con alta probabilidad de desarrollar otras complicaciones. Era clásico decir que un 60% de los pacientes con Barrett presentaba estenosis y un 20%, úlceras y sangrados. Es probable que estos porcentajes se hayan modificado desde la aparición de los IBP. La ulcerogénesis en el epitelio columnar (úlceras de Barrett) o en la transición E-C (úlceras de Mallory o Savary) responde a un mecanismo fisiopatológico similar al de la úlcera péptica, que analizaremos en el capítulo de fisiopatología gástrica.

En general, la úlcera de Barrett provoca sangrados y la de Savary, estenosis.

Clásicamente, se definía el Barrett por la presencia de al menos 3 cm de epitelio columnar, ya que es normal encontrar glándulas en los 2 cm distales del esófago. En 1976, Paull<sup>20</sup> describió tres tipos de epitelio columnar:

- a) **cardial**, similar al de la unión E-G, con células mucosas y sin parietales;
- b) **fúndico**, como la mucosa fúndica, con células parietales y principales;
- c) **especializado**, se define por la presencia de células caliciformes (CC = *goblet cells*, en inglés).

Los dos primeros son indistinguibles del epitelio gástrico normal. El especializado, conocido como metaplasia intestinal (MI) -es una MI incompleta tipo III, secretora de sulfomucinas-, no se

encuentra en el estómago normal<sup>14</sup>. Los tres tipos de epitelio columnar se pueden combinar al azar. Algunos trabajos describen una secuencia en la evolución y una distribución zonal, donde la MI sería la última en aparecer y la más proximal<sup>47</sup>.

Lo más relevante del Barrett es su potencial neoplásico. Al observarse que en los esófagos resecados por adenoca, la anatomía patológica demostraba que el epitelio columnar que rodeaba el tumor era siempre de tipo especializado (MI), ya no tenía sentido mantener la regla de los 3 cm para definirlo, ya que aún pequeños islotes de MI pueden, potencialmente, malignizarse.

## **Segmentos largos y cortos de Barrett**

El esófago de Barrett se define por la presencia de MI, sin importar su longitud. La extensión de metaplasia columnar (cuando hay MI) entre la unión esofagogástrica y el comienzo del epitelio escamoso, representa la longitud del Barrett. Si es > 3 cm, es un **segmento largo de Barrett (BL)**, si es < 3 cm, es un **segmento corto (BC)**. El riesgo de desarrollar un adenoca es proporcional a la extensión del Barrett (más células expuestas para la mutación). Se calcula que la prevalencia de displasia en el BL es 2 veces la del BC, pero el riesgo se equipara porque los BC son mucho más frecuentes que los BL<sup>55, 58, 71</sup>.

Los pacientes con BL tienen aumentado el riesgo de desarrollar un adenoca esofágico por 30 a 125 veces, comparado con el de la población general. Datos epidemiológicos sugieren que el intervalo de tiempo entre la aparición del Barrett y el desarrollo del carcinoma puede ser de 20 a 30 años.

La supervisión endoscópica (*surveillance*) de los pacientes con esófago de Barrett puede, claramente, detectar cánceres en estadios más tempranos.

Cuando la unión esofago-gástrica coincide con la transición escamo-columnar y se detecta MI por biopsia, aún sin epitelio columnar en la VEDA, no se define como BC, sino como MI del cardias, tema de controversia por el diagnóstico diferencial con el BC y por la relación con el adenoca de cardias.

## **Hay dos formas de interpretar esta patología:**

- 1) Algunos grupos consideran que la metaplasia cardinal no tiene relación con el RGE, y sí con otros factores, como la infección con Hp<sup>16, 36, 71</sup>.

- 2) Otros consideran que la mucosa de tipo cardial es raramente hallada en la unión E-G, y que su presencia se debe a una respuesta metaplásica provocada por la inflamación (carditis), que es secundaria al RGE<sup>41</sup>.

Se ha propuesto diferenciar la MI cardial del Barrett corto por la expresión que presenta en inmunohistoquímica con la citoqueratina (CK). La MI del Barrett se tiñe con CK7 y CK20, mientras que la MI cardial no toma la CK7<sup>35</sup>.

### Patogénesis

Es multifactorial.

Los pacientes que desarrollan estenosis y metaplasia columnar representan el final del espectro fisiopatológico de la ERGE, con un marcado deterioro del mecanismo antirreflujo, mayor frecuencia de hernias hiatales (85%), alteración de la resistencia de la mucosa y un aumento de los factores agresivos.

Se ha descrito una disminución de la secreción esofágica y salival del EGF, y de la PG E2, que afectaría la cicatrización de las lesiones. La caída del EGF se ha atribuido a una menor expresión del gen EGF y a una disminución de las glándulas submucosas<sup>36</sup>. El factor transformador del crecimiento (TGF B1) es una citokina que estimula la proliferación de fibroblastos y la síntesis de colágeno y fibronectina. Se expresa en el epitelio esofágico normal y podría jugar un rol en la progresión de la esofagitis a la estenosis, al Barrett y al adenocarcinoma.

Se ha demostrado una mayor frecuencia de exposición de la mucosa esofágica a altos niveles de reflujo ácido patológico. Estudios experimentales en modelos de cultivo de Barrett demostraron que los pulsos cortos de ácido estimulan la proliferación celular<sup>46</sup>.

Por otra parte, se ha comprobado que el grado de lesión mucosa en la esofagitis y en el Barrett se incrementa cuando refluye bilis al esófago. La inducción de reflujo duodenal en ratas tratadas con nitrosaminas provoca adenocarcinoma en el 50% de las ratas<sup>2,46</sup>. Numerosos trabajos han demostrado la importancia del sinergismo del reflujo mixto (ácido + alcalino o gástrico + duodenal) en los pacientes con MI y en los pacientes con MI que desarrollan complicaciones<sup>2, 7, 12, 30, 51, 61, 62</sup>. El reflujo mixto estimularía la producción de radicales libres, que provocan daño de las membranas (por

peroxidación de los lípidos) y muerte celular. Los niveles más elevados de radicales libres se encuentran en el Barrett<sup>66</sup>.

La sobreexpresión de la enzima COX 2 en el Barrett se ha relacionado con la progresión a displasia y adenocarcinoma. La COX 2 sería inducida por la presencia de bilis y actuaría inhibiendo la apoptosis y regulando el crecimiento de la célula epitelial.

El deterioro de la sensibilidad de la mucosa esofágica que se observa en las esofagitis estenosantes y en el Barrett, se produce por el compromiso de las terminaciones nerviosas. Esto explica que los pacientes lleguen a complicaciones severas de la ERGE con escasa sintomatología<sup>66</sup>.

Se postula también la acción de factores tróficos pancreáticos y duodenales que estimularían el desarrollo del epitelio de tipo intestinal<sup>61</sup>.

La metaplasia columnar derivaría de células localizadas en las glándulas esofágicas. La esofagitis erosiva severa exponería las glándulas submucosas y sus células "madre" multipotenciales (*stem cells*) quedarían bajo la acción irritativa crónica del material refluído y de los factores tróficos mencionados.

### DISPLASIA - ADENOCARCINOMA

La **displasia** es un cambio neoplásico benigno, caracterizado por anomalías del ADN que provocan cambios celulares morfológicos detectables con el examen histológico. Se lo reconoce como precursor del cáncer invasor, y es el marcador de posibilidad de malignización de un Barrett más utilizado. Se observa en el 83 a 100 % de los esófagos resecaados por adenocarcinomas, fundamentando así la secuencia displasia-carcinoma.

Se la ha dividido, del mismo modo que a la enfermedad inflamatoria intestinal, en displasia de **bajo grado** y de **alto grado**. En la de bajo grado, la arquitectura de la cripta está preservada y los núcleos pueden estar estratificados, pero en la base de las criptas. En la displasia de alto grado, hay distorsión de la arquitectura de la cripta y los núcleos estratificados alcanzan la luz, perdiendo la polaridad. Si se agregan cambios en la arquitectura celular, el diagnóstico pasa a ser el de carcinoma *in situ*. La mayor dificultad en el diagnóstico de displasia la provocan los cambios inflamatorios reactivos. Cuando se presentan dudas, se utiliza el término **indefinido para displasia**.

La incidencia del adenocarcinoma del esófago ha aumentado marcadamente en las últimas décadas en Estados Unidos y Europa occidental, incluyendo Suecia, y a pesar de la falta de estadísticas, el mismo fenómeno parece reproducirse en la Argentina. La incidencia es de 1 cáncer por 180 pacientes-años, es decir aproximadamente 0.5 – 1% de riesgo anual<sup>58</sup>.

Las causas involucradas en la génesis del adenocarcinoma de esófago y de su precursor, el esófago de Barrett, son genéticas y ambientales.

Las anomalías genéticas halladas con mayor frecuencia son: aneuploidía, pérdida de la heterocigosidad (PHC) de los cromosomas 17p, 9p, y 5q, mutaciones del gen p 53 y aumento de las fracciones G1 y S del ciclo celular.

El tabaco y la obesidad (no por factores de la dieta, sino por favorecer el RGE) aumentan 2 a 3 veces el riesgo de desarrollar un adenoca.

No hay dudas del rol del RGE en la génesis del adenoca del esófago. Un reciente estudio sueco<sup>59</sup> evaluó la relación causal entre la ERGE y el adenoca del esófago y del cardias, demostrando que el RGE es un factor de riesgo fuerte para el desarrollo del adenoca del esófago, débil para el cardias, y no tiene relación con el ca epidermoide. El riesgo aumenta casi 8 veces en las personas con síntomas recurrentes de RGE (1 vez/semana), 11 veces con síntomas nocturnos, y 43 veces si los síntomas son severos y crónicos.

### Carcinogénesis

La homeostasis celular es el resultado de un balance entre la regulación positiva y negativa del crecimiento celular. Dentro de la regulación negativa, está el proceso de muerte celular programada o apoptosis.

Aunque la caída ("descamación") hacia la luz de las células maduras es el principal mecanismo de pérdida celular en el tracto digestivo, se considera que la apoptosis juega un rol fundamental en la génesis de las lesiones displásicas y neoplásicas.

La inhibición de la apoptosis por la desregulación de ciertos oncogenes contribuye a la expansión anormal de poblaciones celulares, y origina una secuencia de cambios celulares: células displásicas, neoplásicas, selección clonal y, finalmente, la aparición de un tumor. En esta línea de investiga-

ción, se han detectado algunos factores que regulan la apoptosis en el esófago<sup>27</sup>.

El bcl-2 proto oncogen, localizado en el cromosoma 18, es un inhibidor mayor de la apoptosis. En el esófago normal, se detecta la proteína bcl-2 en la capa proliferativa, para preservar el potencial de renovación celular del epitelio, protegiendo la célula madre (*stem cell*). En la esofagitis por reflujo, donde se produce una rápida regeneración del epitelio (engrosamiento de la capa basal y elongación de las papilas), se ha registrado un aumento de la apoptosis en la superficie epitelial, interpretado como un mecanismo protector que regula o limita la proliferación celular. En el Barrett, en cambio, a pesar de haber un reflujo igual o más severo, es muy raro hallar células apoptóticas, y lo mismo en la secuencia displasia-cáncer<sup>27,48</sup>. La reducción de la apoptosis se acompaña de sobreexpresión de bcl-2, sobre todo en la base de las glándulas. Al inhibir la muerte celular programada, la bcl-2 prolonga la vida de las células, dando el sustrato para que las influencias genéticas y ambientales estimulen su potencial maligno. La bcl-2 no se ha encontrado sobre-expresada en la displasia de alto grado y el carcinoma, postulándose que, alcanzada esta etapa, la apoptosis seguiría siendo inhibida por otros mecanismos<sup>27</sup>.

El p 53, localizado en el cromosoma 17p, en cambio, es un gen supresor de tumores que induce la detención del ciclo celular, permitiendo la reparación del ADN dañado e induciendo la apoptosis. El p 53 es un regulador de la expresión de la bcl-2. La pérdida de la acción del p 53 se asocia a un incremento de los niveles de bcl-2. En las displasias de alto grado, se pueden detectar mutaciones del gen p 53 en 45 al 100% de los casos.

Cuando la maquinaria ultramolecular de la célula detecta una alteración de su genoma, el producto normal del p 53 aumenta y el ciclo celular se detiene para dar tiempo a la reparación. Si el daño es de tal magnitud que no se puede reparar, se activa la apoptosis. De lo contrario, una vez reparado el daño, los niveles de la proteína normal p 53 caen y el ciclo celular se pone en marcha para avanzar hacia la síntesis de ADN, ya con un genoma normal.

Con la incorporación de la citometría de flujo, se pudieron estudiar las anomalías genómicas en las biopsias de los epitelios normales, los

Barrett y los tumores. Incrementos de las fracciones G1 se observan en el Barrett como un evento temprano, pero con fase S normal. La injuria epitelial determinaría el incremento de la fase G1, con el fin de generar la proliferación celular requerida para reparar las células epiteliales dañadas. En esta etapa de la progresión neoplásica, los mecanismos de control del ciclo celular aún controlan y previenen que las células entren en la fase S en forma descontrolada, y el aumento de las fracciones G1 puede ser reversible<sup>4</sup>. Posteriormente, el gen p 53 puede ser inactivado por una combinación de mutación y pérdida de heterocigosidad del cromosoma 17p. El p 53 inactivo pierde la capacidad de prevenir la división celular cuando está dañado el ADN. Como consecuencia, se incrementan las fracciones 4N (G2/ tetraploides) y queda una condición permisiva para que evolucionen las poblaciones de células aneuploides<sup>4</sup>.

**La pérdida del p16 altera la regulación de la transición normal hacia la G1.**

En las células diploides del Barrett, la pérdida del p 53 y del p16 permite el desarrollo de poblaciones celulares aneuploides.

**El p21 es otro gen supresor de la actividad tumoral.** Este gen disminuye el crecimiento celular a través de la inhibición de kinasas dependientes de la ciclina. En la displasia de alto grado y el adenocarcinoma, el p21 se halla sobreexpresado, y no parece ser efectivo para inhibir la división celular.

**Las alteraciones del p53, p16 y p21, se desarrollan como eventos tempranos que predisponen a un proceso evolutivo en el que se seleccionan múltiples anomalías genéticas (5q, 13q, 18q, PHC), en un orden no establecido.**

Es decir que en el Barrett, el camino hacia el cáncer puede tomar muchas rutas genéticas. El espectro de los cambios genéticos (puede abarcar el 50 % del genoma) y la evolución de los distintos linajes celulares, son más complejos de lo que se había estimado inicialmente<sup>4</sup>.

## COMPLICACIONES EXTRAESOFÁGICAS DE LA ERGE

Se reconoce actualmente que en muchos pacientes, aún sin síntomas típicos, el RGE es responsable de una gran variedad de síntomas y padecimientos extraesofágicos, como tos, asma,

fibrosis pulmonar, dolor torácico no cardiogénico, sinusitis, faringitis, globus, erosiones dentales, alteraciones del sueño, ronquera, laringitis, estenosis subglótica y cáncer de laringe.

## Fisiopatología

Se han propuesto dos mecanismos patogénicos:

**1- ascenso directo del material refluído con irritación laríngea y microaspiración en el árbol respiratorio.** El reflujo a la región faríngea es normalmente prevenido por la función de barrera del EEI y del EES. Cuando falla el EEI, el EES evita el reflujo faríngeo por su elevado tono basal y porque la distensión del esófago y el aumento de presión intraesofágica por el material refluído, desencadenan un reflejo esofagoglótico de cierre<sup>15</sup>. La peristalsis primaria, la secundaria y la tos son mecanismos adicionales de defensa.

**2- activación de un reflejo vagal esófago-bronquial y esófago-laríngeo, por la estimulación de receptores sensoriales esofágicos debido a la acidificación del esófago distal.** El esófago y el árbol bronquial tienen un origen embriológico común, y por ende comparten la innervación. La acidificación del esófago distal estimula receptores sensitivos que interactúan a través de arcos vagales con las vías nerviosas bronquiales y del árbol aéreo superior.

## RGE Y DOLOR TORÁCICO NO CARDIOGÉNICO (DTNC)

Un 30% de las causas de dolor torácico se origina en el esófago, y el 50% de los DTNC son provocados por el RGE. Los mecanismos del dolor anginoso de origen esofágico parten de la estimulación de quimiorreceptores sensibles al ácido, o de mecanorreceptores, por un trastorno motor secundario. Estos pacientes presentan una hipersensibilidad al ácido o a la distensión esofágica producto de un umbral bajo de respuesta ("esófago irritable").

La VEDA tiene baja sensibilidad diagnóstica, ya que estos pacientes no suelen presentar esofagitis. El monitoreo prolongado de pH tiene una sensibilidad superior al 80%, pero es caro e invasivo. Otra opción diagnóstica es probar la respuesta terapéutica a los IBP (test del omeprazol).

## RGEY SÍNTOMAS PULMONARES

El RGE es la causa en el 10 a 20% de los casos de tos crónica<sup>15</sup>. Actúa principalmente por estimulación del arco reflejo esófago bronquial, tanto para el caso de la tos (desencadena el reflejo tusígeno), como del asma, en el que mínimas cantidades de ácido en el esófago pueden desencadenar broncoespasmo reflejo (aunque también se ha documentado el mecanismo de las microaspiraciones).

En el asma, no es fácil demostrar si el RGE es la causa o la consecuencia. Varios factores pueden generar RGE en los asmáticos:

- se han encontrado disfunciones autonómicas que podrían asociarse a alteraciones de la presión del EEI y a la frecuencia de las RT EEI;
- los asmáticos tienen un gradiente entre la presión torácica y abdominal que favorece el RGE (> p. negativa inspiratoria y > p. positiva espiratoria);
- la hiperinflación torácica horizontaliza los diafragmas alterando la función de la crura;
- los broncodilatadores aumentan la secreción ácida y disminuyen la pEEI.

## RGEY SÍNTOMAS LARÍNGEOS Y BUCOFARÍNGEOS

Edema de las cuerdas vocales, de los aritenoides y de los pliegues aritenoepiglóticos, obliteración del ventrículo, eritema de la laringe, acidez bucal, problemas dentarios, halitosis, etc., pueden ser síntomas de RGE.

El mecanismo fisiopatológico es el contacto intermitente y probablemente nocturno del material refluido con la mucosa laríngea, faríngea y bucal.

Los pacientes con reflujo proximal tienen, en general, un trastorno motor de todo el esófago que afecta los tres mecanismos de barrera contra la aspiración: un EEI corto e hipotensivo, mala peristalsis y un EES hipotensivo. Además, se suma la menor eficiencia nocturna de otros factores defensivos, como la salivación y la tos. La video-deglución ayuda a descartar las causas altas de aspiraciones. El mejor estudio diagnóstico es el monitoreo ambulatorio de pH con doble sensor (ubicados con control manométrico 5 cm encima del EEI, y 5 cm debajo del EES). Hay sondas con un tercer sensor que se ubica por encima del EES. Cualquier evento con pH debajo de 4 en el sensor superior se considera patológico.

## ENFOQUE TERAPÉUTICO

Los objetivos del tratamiento en la ERGE son, principalmente, mejorar la calidad de vida del paciente anulando los síntomas en forma definitiva, lograr la curación de la mucosa esofágica y evitar el desarrollo de las complicaciones de la enfermedad. Tanto el tratamiento médico, con inhibidores de la bomba de protones, como el quirúrgico, con el abordaje laparoscópico de la cirugía antirreflujo, brindan excelentes resultados sintomáticos.

Pero la creciente frecuencia del adenocarcinoma del esófago, relacionado causalmente con la ERGE, plantea la necesidad de tratamientos oportunos y efectivos. El enfoque terapéutico de la ERGE debe ser multidisciplinario, para decidir racionalmente el mejor tratamiento para cada paciente.

El tratamiento con IBP consigue una respuesta sintomática muy importante, con 80 a 90% de curación de la esofagitis a las 8 semanas. Pero sabemos que alrededor de un 20% de los pacien-

TABLA 5

|                | RT<br>EEI | Flap<br>valve | Presión<br>EEI | Long<br>EEI | Hernia<br>Hiatal | Material<br>refluído | Clearence<br>Esofágico | Vaciam.<br>gástrico |
|----------------|-----------|---------------|----------------|-------------|------------------|----------------------|------------------------|---------------------|
| Nissen         | SI        | SI            | SI             | SI          | SI               | -                    | -                      | SI                  |
| IBP            | -         | -             | -              | -           | -                | SI                   | -                      | -                   |
| Baclofen       | SI        | -             | -              | -           | -                | -                    | -                      | -                   |
| Prokinéticos   | -         | -             | SI             | -           | -                | -                    | SI                     | SI                  |
| Implante SM    | ?         | SI            | SI             | -           | -                | -                    | -                      | -                   |
| Sutura endosc. | SI        | SI            | SI             | SI          | -                | -                    | -                      | -                   |
| Escarificación | SI        | -             | SI             | -           | -                | -                    | -                      | -                   |

tes evolucionarán a una forma crónica, recurrente y progresiva de la enfermedad. La falla mecánica del EEI, el reflujo supino, el reflujo duodeno-gastroesofágico, la presencia de complicaciones, y la edad, son los elementos que nos ayudan a identificar ese grupo de riesgo.

La **cirugía antirreflujo** precoz ha demostrado ser la mejor alternativa en estos pacientes. Los resultados a largo plazo de la operación de Nissen modificada, y aún de la de Toupet, realizadas por vía laparoscópica, son excelentes y equiparables a las series de cirugía convencional.

Los **inhibidores de las RTEEI** (Baclofen) representan un enfoque de tratamiento médico diferente, orientado a la fisiopatología de la enfermedad, pero su eficacia aún no está demostrada clínicamente.

En la *"Digestive Disease Week"* de Mayo del 2000, en San Diego, se presentaron 3 alternativas de tratamientos endoscópicos, que intentan mejorar la función del EEI:

**"Bulking"**: consiste en la inyección endoscópica en toda la circunferencia de la región cardial de biopolímeros inertes (Enteryx) que, una vez solidificados, actúan como un **implante submucoso** que aumenta la p.EEI y la función de la válvula flap G-E.

**"Suturing"**: es una técnica de **sutura endoscópica** que realiza una "plicatura" de la mucosa y submucosa cardial, intentando reconstruir la válvula flap, y elevando la p. EEI.

**"Escharring"**: o **escarificación** es un método que utiliza radiofrecuencia controlada por termocupla, para provocar un acortamiento del colágeno del EEI, con el fin de mejorar su presión de reposo e inhibir las RT EEI.

Si bien los resultados iniciales parecen promisorios, se requieren estudios controlados y seguimiento alejado, que demuestren resultados comparables a los de la funduplicatura. Por otra parte, estos procedimientos pueden tener lugar en los estadios iniciales de la enfermedad, pero no deberían indicarse ante la presencia de una hernia hiatal, acortamiento esofágico, esofagitis severa, estenosis o Barrett.

En la Tabla 5, se agrupan las distintas opciones terapéuticas resaltando a qué nivel de la fisiopatología actúan. Como vemos, la funduplicatura actúa sobre una mayor cantidad de mecanismos fisiopatológicos. Tal vez por eso sea el tratamiento más efectivo. Además, solamente la ci-

rugía permite recuperar la acción de la crura diafragmática.

El mayor desafío actual es encontrar los factores relacionados con el aumento de la incidencia del adenocarcinoma. Mientras tanto, dado que la metaplasia intestinal y el adenocarcinoma son una consecuencia del reflujo crónico, resulta racional intentar controlar precozmente el factor que más conocemos: el reflujo gastroesofágico.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Achkar E.: "Esophageal Diverticula". In *The Esophagus*. D.O. Castell. Joel E. Richter. Third Edition. 1999. Lippincott Williams and Wilkins. Chapter 15, pages 301-314.
2. Attwood SEA, Smyrk TC, DeMeester TR, Mirvish SS, Stein J and Hinder R "Duodeno-esophageal reflux and the development of adenocarcinoma in rats" *Surgery* 1992; 111: 503-510
3. Bais, H.M., Solfer L. y Rolón A.: "Actualización de la disfagia oro faríngea del adulto" Club Argentino del Esófago. Segundo Boletín. 1994.
4. Barrett M.T.: "Molecular Genetics of Neoplastic Progression in Barrett's Esophagus". In *American Society of Clinical Oncology. Educational Book*. 35th Annual Meeting. 1999. Editor Michael C. Perry. Pages 95-98
5. Bortolotti M, Mari C, Lopilato C, Porrazo G, and Miglioli M. "Effects of Sildenafil on Esophageal Motility of Patients with Idiopathic Achalasia" *Gastroenterology* 2000; 118: 253 -257
6. Cameron, A.J.: "Epidemiology and Genetics in Barrett's Esophagus: Is there really ethnic predominance? In *G.I. in the Next Century. Clinical Advances in Esophageal and Gastrointestinal Disorders*. 1999 A.G.A. Post Graduate Course. Syllabus. Pages 121-124.
7. Cameron, Alan J.: *Barrett's Esophagus*. In *The Esophagus*. D.O. Castell. Joel E. Richter. Third Edition. 1999. Lippincott Williams and Wilkins. Chapter 26, pages 463-471
8. Cohen S.: *The Pathogenesis of Esophageal Dysfunction in Scleroderma and Raynaud's Disease*. *J Clin Invest* 1972; 51: 2663
9. Cook I.J.: "Pharyngeal (Zenker's) Diverticulum is a disorder of upper esophageal sphincter opening." *Gastroenterology* 1992; 103: 1229.
10. Cook I.J. *Disorders Causing Oropharyngeal Dysphagia*. In *The Esophagus*. D.O. Castell. J.E. Richter. Third Edition. 1999 Lippincott Williams and Wilkins. Chapter 9, pages 165-184.
11. Covian E.: "Esófago" En *Cirugía de Michans*. P.Ferraina, A.Oria Editorial El Ateneo, 5ta Edición 1997. Capítulo 34, páginas 385-395
12. Crookes P.F., Clark G. WB, and DeMeester T.R. "Diagnostic Evaluation of Foregut Function" In *Minimally Invasive Surgery of the Foregut*. Edited by J.H. Peters and T.R DeMeester. Quality Medical

- Publishing INC 1994. Pages 38-70
13. Dent J.: "Patterns of Lower Esophageal Sphincter Function Associated with Gastroesophageal reflux" *Am J Med*, 1997; 103, (5A), November.
  14. Diamant NE: "Physiology of the Esophagus" In Johnson Leonard Physiology of the Gastrointestinal Tract. 2<sup>nd</sup> edition. New York, p 319-330
  15. Fennerty M.B.: "Extragastric GERD: Presentations and Approach to Treatment" *G I in the Next Century. Clinical Advances in Esophageal and Gastrointestinal Disorders*, 1999 A.G.A. Post Graduate Course, Syllabus, Pages 1-10
  16. Freston J.W.: "H. pylori and gastroesophageal Reflux Disease (GERD) Issues in Eradication" *G I in the Next Century. Clinical Advances in Esophageal and Gastrointestinal Disorders*, 1999 A.G.A. Post Graduate Course, Syllabus, Pages 59-63
  17. Geisinger KR and Teot LA "Role of Histology and Cytology in Esophageal Disease" *h The Esophagus*, D.O. Castell, J.E. Richter, Third Edition, 1999, Pages 145-164
  18. Goyal Raj K and Sivarao D.V.: *Functional Anatomy and Physiology of Swallowing and Esophageal Motility*. In *The Esophagus*, D.O. Castell, J.E. Richter, Third Edition, 1999 Lippincott Williams and Wilkins, Chapter 1, pages 1-31.
  19. Hill LD, Kozarek RA, "The gastroesophageal flap valve" *J. Clin Gastroenterol*, 1999 Apr; 28 ( 3): 194-197
  20. Ireland AC, Holloway RH, Toouli J, Dent J: "Mechanisms underlying the antireflux action of fundoplication" *Gut* 1993; 34: 303.
  21. Ismail T, Bancewicz J and Barlow J. "Yield pressure, anatomy of the cardia and gastroesophageal reflux" *Br. J. Surg*, 1995, 82: 943-947.
  22. Janssens J., Kahrilas P.J., "Which factors lead to esophageal inflammation in GERD?" *In O.E.S.O. The Esophageal Mucosa*. 300 Questions-300 Answers, Giul R, Tytgat GNJ, DeMeester TR, Galmiche JP, editors, Elsevier 1994, Pages 78-81
  23. Johnson LF, DeMeester TR. Development of the 24-hour intraesophageal pH monitoring composite scoring system. *J.Clin Gastroenterol* 1986; 8 ( suppl I): 52-58
  24. Kahrilas P.J. and Spiess A.E.: *Hiatus Hernia*. In *The Esophagus*, D.O. Castell, J.E. Richter, Third Edition, 1999 Lippincott Williams and Wilkins, Chapter 20, pages 381-396.
  25. Kahrilas P.J., M.D. *Oropharyngeal Disphagia*. *G I in the Next Century. Clinical Advances in Esophageal and Gastrointestinal Disorders*, 1999 A.G.A. Post Graduate Course, Syllabus, Pages 229-239
  26. Katada N, Hinder RA, Hinder PR, et al.: *The Hypertensive Lower Esophageal Sphincter* *Am J Surg* 1996; 172: 439-443
  27. Katada N, Hinder RA, Smyrk TC, et al.: "Apoptosis is inhibited early in the Dysplasia- Carcinoma Sequence of Barrett Esophagus" *Arch Surg*, 1997; 132: 726-33
  28. Katz P.O. and Castell J.A.: *Nonachalasia Motility Disorders*. *The Esophagus*, D.O. Castell, J.E. Richter, Third Edition, 1999 Lippincott Williams and Wilkins, Chapter 11, pages 215-234.
  29. Katz P.O. *Esophageal Motility Abnormalities: A clinician's perspective*. In *G I in the Next Century. In Clinical Advances in Esophageal and Gastrointestinal Disorders*, 1999 AGA, Post Graduate Course, Syllabus Pages 93-101.
  30. Kauer WKH, Peters JH, DeMeester TR, Ireland AP, Bremner CG, Hagen JA: "Mixed Reflux of Gastric and Duodenal Juices Is More Harmful to the Esophagus than Gastric Juice Alone" *Ann Surg* 1995; 222, 4: 525-533
  31. Klinkenberg-Krol E. and Castell D. O. "Clinical Spectrum and Diagnosis of Gastroesophageal Reflux Disease". In *The Esophagus*, Donald O Castell, Joel E. Richter, Third Edition, 1999, Pages 375-380.
  32. Kuwano H, Matsumata T, Adachi E, et al.: "Lack of Muscularis Mucosa and the occurrence of Boerhaave's Syndrome" *Am J Surg*, 1989; 158: 420-422.
  33. Lagergren J., Bergstrom R., Lindgren A. and Nyrén O.: *Symptomatic Gastroesophageal Reflux as a risk factor for Esophageal Carcinoma*, *N Engl J Med* 1999; 340: 825-831
  34. Lidimus I, Lehmann A, Checklin H, et al.: *Control of Transient Lower Esophageal Sphincter Relaxations and Reflux by the GABA Agonist Baclofen in Normal Subjects*, *Gastroenterology* 2000; 118: 7-13
  35. Little A.: *The esophagus. The Neglected Chest Organ?* *Chest* 1987; 92, p. 774-775.
  36. López G., A.R.: *Aportes de los estudios de sensorialidad a los trastornos motores*, Libro de Actas. XXVIII Congreso Argentino de Gastroenterología, Rosario, 1997, Páginas 33-35.
  37. Loviscek LF, Cenoz MC, Badaloni AE, Agarinakazato O: "Early cancer in achalasia", *Diseases of the Esophagus* 1998; 11: 239 -247.
  38. Marcinkiewicz JS, Mc Callum RW.: "Could lowering of salivary and esophageal epidermal growth factor in severe reflux esophagitis be related to the development of Barrett's mucosa?" *In O.E.S.O. The Esophagogastric Junction*. 420 Questions-420 Answers, Giul R, Galmiche JP, Jamieson GG, Scarpignato C, Editors, John Libbey, 1998, P 966-68.
  39. Mittal, Ravinder K.: *Pathophysiology of Gastroesophageal Reflux Disease. Motility Factors*. In *The Esophagus*, D.O. Castell, J.E. Richter, Third Edition, 1999, Lippincott Williams and Wilkins, Chap 21, p 397-408.
  40. Mittal R.K. "Hiatal Hernia: Myth or Reality?" *Amer. J. Med.*, 1997; 103, (5A).
  41. Oberg S, Petters JH, DeMeester TR, et al.: "Inflammation and Specialized Intestinal Metaplasia of Cardiac Mucosa is a manifestation of Gastroesophageal Reflux Disease" *Ann Surg* 1997; 226: 522-532
  42. O'Connor J.B. and Richter J.E. "Esophageal Strictures. In *The Esophagus*, D.O. Castell, J.E. Richter, 3rd Edition, 1999, P 473-84

43. Orlando, RC. "Esophageal Epithelial Defense against acid injury" *J Clin Gastroenterol* 1991; 13 (Suppl 2): S1
44. Orlando, RC. "What is known about the intrinsic properties of resistance of the esophageal mucosa?" In *O.E.S.O. The Esophageal Mucosa*. 300 Questions-300 Answers. Giulii R, Tytgat GNJ, DeMeester TR, Galmiche JP, Editors. Elsevier, 1994. Pages 271-275
45. Orringer, MB. "Disorders of Esophageal Motility". In *Sabiston Text Book of Surgery*. 15th Edition, 1997. WB Saunders Company. P 712-728
46. Ouatu-Lascar R, Fitzgerald R, Triadafilopoulos G. "Differentiation and Proliferation in Barrett's Esophagus and the Effects of Acid Suppression" *Gastroenterology* 1999; 117: 327-335.
47. Parekh D, Clark GWB, DeMeester TR: "Are all different types of Barrett's epithelium originally present, or do they appear only after some period of evolution??" In *O.E.S.O. The Esophageal Mucosa*. 300 Questions-300 Answers. Giulii R, Tytgat GNJ, DeMeester TR, Galmiche JP, editors. Elsevier 1994. 881-885
48. Parkman H.P. *Achalasia: Medical Therapy*. In *G I in the Next Century. Clinical Advances in Esophageal and Gastrointestinal Disorders*. 1999 A.G.A. Post Graduate Course. Syllabus. 105-110
49. Pasricha P.J. and Kalloo A.N. Recent advances in the treatment of achalasia. *Gastrointest Endosc Clin North Am* 1997; 7: 191
50. Paul A.: "The histologic spectrum of Barrett's esophagus" *New Engl J Med* 1976 ; 295: 476
51. Pera M., Trastek V.F, Pairrolero P.C, Cardesa A., Allen M.S., and Deschamps C.: "Barrett's Disease: Pathophysiology of Metaplasia and Adenocarcinoma". *Ann Thorac Surg* 1993; 56: 1191-1197
52. Pope II C.E. "The Esophagus for the Non Esophagologist" *The Amer J Med*, 1997; 103, (5A).
53. Quigley, E.M.M. "Gastric and Small Intestinal Motility in Health and Disease". In *Gastrointestinal Motility in Clinical Practice*. *Gastroenterology Clin N Amer*. 1996; 25, Number 1.
54. Rattan S, Gidda JS, Goyal RK. Membrane potential and mechanical responses of the opossum esophagus to vagal stimulation and swallowing. *Gastroenterology* 1983; 85: 922
55. Riddell, R.H. Dysplasia - Carcinoma: Implications for Management in Barrett's. In *G I in the Next Century. Clinical Advances in Esophageal and Gastrointestinal Disorders*. 1999 A.G.A. Post Graduate Course. Syllabus. Pages 127-134.
56. Richter J.E.: "Recurrent peptic Strictures: Management options". In *G I in the Next Century. Clinical Advances in Esophageal and Gastrointestinal Disorders*. 1999 A.G.A. Post Graduate Course. Syllabus Pages 11-18.
57. Salo JA, Sepala MY, Pitkaranta PP, and Kivilaakso EO: "Spontaneous rupture and functional state of the esophagus" *Surgery* 1992 ;112:897-900
58. Spechler, S.J.: *Surveillance - Endoscopy and Beyond*. *G I in the Next Century. Clinical Advances in Esophageal and Gastrointestinal Disorders*. 1999 A.G.A. Post Graduate Course. Syllabus. Pages 137-145.
59. Spechler S.J. and Goyal R.K.: *The Columnar-Lined Esophagus, Intestinal Metaplasia and Norman Barrett*. *Gastroenterology* 1996;110: 614-621
60. Spiess A.E. and Kahrlas P.J.: "Treating Achalasia. From Whalebone to Laparoscope". *Jama* 1998; 280: 638-642
61. Vaezi, M.F. "Duodenogastroesophageal reflux" In *The Esophagus*. D.O. Castell, J.E. Richter. Third Edition. 1999 Lippincott Williams and Wilkins. Chapter 23, pages 421-436.
62. Vaezi M.F. and Richter J.E: "Synergism of acid and duodeno-gastroesophageal reflux in complicated Barrett's Esophagus" *Surgery* 1995; 117: 699-704.
63. Vantrappen G and Jansens J: "The Esophagus" In *Kumar D. - Wingate D. Gastrointestinal Motility*. 2 nd Edition. 1993 Churchill Livingstone. Section 5 Chapter 23, pages 337-356
64. Verne GN, Hahn AB, Pineau BC, Hoffman BJ, Wojciechowski BW and Wu WC. Association of HLA-DQ and DG alleles with idiopathic achalasia *Gastroenterology* 1999; 117: 26- 31.
65. Watson A.: "What is the pathophysiology of reflux patients developing Barrett's esophagus?" In *O.E.S.O. The Esophagogastric Junction*. 420 Questions-420 Answers. Giulii R, Galmiche JP, Jamieson GG, Scarpignato C, Editors. John Libbey, 1998. Pages 948-952.
66. Weisbrodt NW, Christensen J.: Gradients of contractions in the opossum esophagus. *Gastroenterology* 1972; 62: 1159
67. Weisbrodt N.W.: "Swallowing" In L.R. Jhonson. *Gastrointestinal Physiology*. 5th Edition. Mosby. 1997. Chap 3 Pag 23-33.
68. Wetscher GJ, Hinder RA, BagchiD, Hinder PR, Bagchi M, Perdikis G, McGinn T.: "Reflux esophagitis in Human is Mediated by Oxygen-Derived Free Radicals". *Am J Surg*. 1995; 170: 552-557.
69. Wetscher GJ, Schwelberger H, Unger A, et al.: "Reflux Induced Apoptosis of the Esophageal Mucosa Is Inhibited in Barrett's Epithelium" *Am J Surg*. 1998; 176: 569-573.
70. Weusten B, Roelofs JMM, Akkermans LMA, Van Berge Henegouwen GP, Smout AJ. "Objective determination of ph thresholds in the analysis of 24 hs ambulatory esophageal ph monitoring". *Eur J Clin Invest* 1996; 26:151-158
71. Wong, R KH. *Short Segment Barrett Esophagus. Separate Disease or Continuum*. *G I in the Next Century. Clinical Advances in Esophageal and Gastrointestinal Disorders*. 1999 A.G.A. Post Graduate Course. Syllabus. Pages 149-153
72. Wong RKH and Maydonovitch Corinne L: "Achalasia " In *The Esophagus*. D.O. Castell, J.E. Richter. Third Edition. 1999. Lippincott Williams and Wilkins. Chapter 10, pages 185-213.
73. Yarze, J.C.: *Esophageal Manifestations in Systemic Diseases*. *The Esophagus*. D.O. Castell, J.E. Richter. Third Edition. 1999 Chapter 16, pages 315-333

### 3. ESTÓMAGO Y DUODENO

En esta sección, se dará especial énfasis a las novedades en la fisiopatología de la enfermedad ulcerosa gastroduodenal y de los trastornos motores que más preocupan al cirujano. No se abordará la hemorragia digestiva alta, tratada extensamente por el Dr. Conrado Cimino en un relato reciente.

#### A) ANATOMÍA FUNCIONAL

Preparado para recibir el alimento e iniciar el proceso de la digestión, el estómago, con una capacidad de 1.500 ml, es la parte más dilatada del tubo digestivo. Anatómicamente, se lo divide en cardias, fondo, cuerpo, antro y píloro. Estructuralmente, tiene cuatro capas: serosa, muscular, submucosa y mucosa. **Funcionalmente, se consideran dos sectores: proximal y distal.**

El sector proximal incluye el fondo y una parte del cuerpo, y sirve como **reservorio**. Por la relajación receptiva, los músculos pueden estirarse hasta 2 veces sin experimentar cambios en su tensión (acomodación).

El sector distal, que está constituido por los 2/3 distales del cuerpo, el antro y el píloro, está relacionado con el **vaciamiento** del estómago. Aquí se produce la reducción del tamaño y la trituración de los sólidos, que son enviados al duodeno con una frecuencia óptima para la digestión y absorción<sup>1, 21, 24</sup>.

Histológicamente, el epitelio columnar del estómago se puede dividir en 3 regiones por las características de las glándulas y las células:

- **cardias:** las glándulas son muy cortas, con células mucosas, que segregan mucus y pepsinógeno II, sin células parietales ni principales.
- **cuerpo y fondo:** las glándulas son largas, rectas, y llegan hasta la muscular de la mucosa. Contienen células oxínticas o parietales (segregan Factor Intrínseco y CIH), células principales (pepsinógenos I y II), células mucosas (mucus y pepsinógenos I y II), células entrocromafines (EC), que liberan serotonina, y células endócrinas D (somatostatina) y A (glucagón) con función parácrina.
- **antro-píloro:** las glándulas son más cortas y más tortuosas. Tiene células mucosas, células G (productoras de Gastrina), y células EC. También hay células símil EC que segregan his-

tamina (función parácrina), al igual que los mastocitos que se hallan en el tejido conectivo. La secreción neuroendócrina es provista por las terminales nerviosas del SNA. Liberan, entre otras VIP, Somatostatina, GRP (*gastrin-releasing peptide*) y encefalinas<sup>21</sup>.

El duodeno tiene una actividad coordinada con la bomba antral y participa en la regulación del vaciamiento, funcionando como un freno mecánico al modificar su resistencia al flujo de salida o provocando flujo retrógrado<sup>24</sup>.

La mucosa del duodeno es básicamente secretora, con poca capacidad absorbente. Las vellosidades contienen células absorbentes y caliciformes.

En las criptas, hay células endócrinas y de Paneth. Algunas células endócrinas, como las EC, producen hormonas que son neuropeptidos y forman parte del sistema APUD. Algunos de los péptidos que se segregan en el duodeno son: colecistoquinina (CCK), secretina, somatostatina, gastrina, péptido inhibitorio gástrico (GIP), neurotensina, motilina y glucagón<sup>21, 21, 41</sup>.

#### B) SECRECIÓN GÁSTRICA

##### 1- Secreción ácida (SA)

Las células parietales de la mucosa gástrica acidifican el estómago segregando protones a través de la llamada bomba de protones ( $H^+K^+$  ATPasa) de la membrana apical. El estómago contiene alrededor de 1 millón de células parietales que segregan CIH a una concentración de 150 a 160 meq/L.

Por día, se segregan 1 a 2 litros de jugo gástrico, que facilitan el proceso de digestión proteica (hidrólisis), la absorción de Fe y Ca, y destruyen o inactivan microorganismos. Las enzimas que intervienen en la producción y secreción ácida son la anhidrasa carbónica (an-ca) y la  $H^+K^+$ ATPasa (Figura 23).

A nivel celular, la activación de la secreción ácida provoca una reorganización de la célula parietal. La  $H^+K^+$ ATPasa que residiría en estructuras túbulo-canaliculares o en vesículas (estado de reposo), pasa a la membrana apical por exocitosis (estado activo)<sup>2</sup>. La enzima está compuesta por dos subunidades polipeptídicas: una mayor  $\alpha$ -, catalítica, que contiene toda la actividad enzimática; y una menor  $\beta$ -, que intervendría en el proceso de transporte de la enzima (endocitosis y exocitosis)<sup>4, 21</sup>.

La  $H+K+ATPasa$  representa la vía final común de la SA. Cataliza el bombeo de  $H+$  hacia la luz, intercambiándolo por  $K+$ . Al eliminarse  $H+$ , se acumula  $OH-$ , que es neutralizado por el  $CO_2$ , paso en el que interviene la anhidrasa carbónica, formándose  $CO_3H-$ , que pasará a la sangre. La inhibición de la  $H+K+ATPasa$  bloquea por completo la SA<sup>14</sup>.

El omeprazol se acumula en los canalículos secretorios y es transformado a su forma activa (una sulfonamida), que reacciona covalentemente con la subunidad  $\alpha$ , formando un puente de cisteína e inactivando la enzima, hasta que se generan nuevas subunidades  $\alpha$ , restaurándose la capacidad secretora.

#### *Estimulantes de la secreción*

La membrana de la célula parietal contiene receptores para la histamina, la A-C y la gastrina, los tres estimulantes más importantes de la SA (Figura 24).

El calcio y el cAMP son el «gatillo» de los eventos que generan la SA.

La gastrina y la A-C activan la Fosfolipasa C, la cual cataliza la formación de inositol trifosfato ( $IP_3$ ). Este moviliza las reservas intracelulares de  $Ca$ , activando la cascada enzimática, que finaliza en la bomba de  $H+$ .

La histamina, al acoplarse a los receptores  $H_2$ , genera GTP, el cual proporciona el sustrato para que la adenilato-ciclase transforme AMP en cAMP. De allí en más, se activa la cadena  $ATPasa$  intracelular de proteinquinasas, cuyo efector final es la bomba  $H+K+$ . La histamina actúa como paracrina y es uno de los principales estímulos fisiológicos de la SA.

La A-C es liberada por las terminales postganglionares del neumogástrico, en respuesta al estímulo céfálico mediado por el vago<sup>21, 14</sup>.

La gastrina es producida por las células G del antro y del duodeno, y llega al efector por vía hemática. Las dos formas principales circulantes de gastrina son la G34 (gran gastrina), que es la forma más abundante en el duodeno, y la G17 (pequeña gastrina, un péptido de 17 aminoácidos), que predomina en el antro.

La G34 tiene igual actividad pero mayor vida media que la G17 (30' versus 7').

La gastrina estimula la bomba de protones por liberación intracelular de  $Ca$  y también tiene un efecto trófico sobre la mucosa fúndica.

#### *Inhibidores de la secreción*

El ácido endoluminal es el principal mecanismo regulador de la SA (feedback negativo). Cuando el Ph cae a valores menores de 2.5 se inhibe su liberación, aparentemente, por acción directa sobre las células G antrales (acción mediada por la somatostatina) o por secreción duodenal de secretina.

La Prostaglandina (PG) E2 se une a un receptor de membrana, e inhibe la producción de GTP, y por ende, la activación de la adenilato-ciclase.

La somatostatina, la secretina y el péptido inhibitorio gástrico (GIP) inhiben la SA<sup>1, 14, 45</sup>. La somatostatina actúa como paracrina a nivel de las células G para inhibir la secreción de gastrina. La CCK inhibe el vaciamiento gástrico.

Una variedad de drogas pueden inhibir la SA actuando en los respectivos receptores, como los inhibidores de la bomba de protones (IBP, como el omeprazol), los antagonistas  $H_2$  (cimetidina, famotidina, ranitidina, mizatidina), la atropina y los antagonistas muscarínicos no selectivos. El octeotride inhibe la liberación de gastrina. Los IBP logran la mayor inhibición, ya que actúan en la bomba de protones, que es el paso común final de la SA.

Distintos tipos de cirugía afectan la secreción gástrica. Las gastrectomías totales o subtotales amplias resecan la masa de células parietales y células G; la antrectomía, la de células G. Las vagotomías reducen la liberación de A-C por las neuronas postganglionares.

#### *Evaluación de la secreción ácida*

La secreción ácida basal (SAB) es el 7-10% de la secreción ácida máxima (SAM). La SAM y la secreción ácida pico (SAP) se evalúan estimulando la secreción ácida con drogas (pentagastrina, histamina o betazol). La SAM es una medida de la masa de células parietales (es mayor en pacientes con síndrome de Zollinger-Ellison, hiperplasia de células G y úlcera duodenal).

Postvagotomía, la SAM disminuye en un 50-60%, sin atrofia de las células parietales, por el aumento compensatorio de la gastrinemia.

La SAP (suma de las dos secreciones ácidas más altas en períodos consecutivos de 15', luego de una estimulación doble) varía con un ritmo circadiano. Las cifras menores se dan entre las 5 y las 11 hs AM, y el pico, entre las 2 y las 11 hs PM. También se altera por cambios emocionales<sup>14</sup>.

## Secreción ácida postprandial

Luego de ingerir alimentos, la SA aumenta y, en casi 90 minutos, se aproxima a la SAP; pero el Ph no baja, por la amortiguación que realizan las proteínas de la dieta. Luego de las 2 horas, los buffers se agotan y el Ph cae.

Hay tres mecanismos de estimulación para la secreción ácida post ingestiva:

1) estímulo céfalo-vagal, 2) distensión gástrica y 3) reacciones químicas de los nutrientes con la mucosa gástrica.

1) El estímulo de ver, oler, probar e, incluso, pensar en comida envía señales (vía corteza-hipotálamo-protuberancia) al núcleo dorsal del X par. Las fibras del vago llegan al plexo entérico del estómago, y de allí las postganglionares estimulan a las células parietales y a las G (fase céfálica de la SA). La SA llega al 60-70% de la SAP. La estimulación vagal de las células parietales es colinérgica, mientras que la de las células G es no colinérgica (péptido liberador de gastrina o, en inglés, GRP, equivalente de la bombesina). Como la acción sobre la célula parietal es predominante, la acidez inhibe la secreción de gastrina. Por eso, la vagotomía troncular produce hipergastrinemia<sup>21</sup>.

2) Pequeños volúmenes (50-100 ml) estimulan la secreción al desencadenar reflejos vago-vagales. La distensión antral, por el contrario, inhibe la secreción.

3) Las proteínas son estimulantes de la SA a través de la liberación de gastrina. Ejercen su efecto aún por vía EV. El café, el vino y la cerveza aumentan la SA. Los H de C y las grasas la reducen. El alcohol la estimula en bajas concentraciones (1-4%), y en altas, la inhibe<sup>14</sup>.

## 2- Pepsinógenos

Los pepsinógenos son segregados por las células mucosas cardiales, las principales, las mucosas del cuello de las glándulas oxínticas, las mucosas pilóricas y las de Brunner. Son proenzimas que se activan en un medio ácido, transformándose en pepsina. Se inactivan en forma reversible a Ph 5, e irreversible a Ph > 7.

La secreción de pepsinógeno es estimulada, como el CIH, por la A-C, la histamina y la gastrina. La CCK, la PG E2 y la somatostatina reducen la liberación. Los pepsinógenos pasan a la sangre y pueden ser dosados<sup>20</sup>.

## 3- Secreción de mucus

El mucus es producido por las células superficiales y las mucosas de las glándulas. Está constituido por glicoproteínas ácidas (sulfatadas), neutras y agua (95%). El mucus tiene los determinantes antigénicos de los grupos ABO.

Las funciones del mucus son:

- lubricación de la superficie, protegiendo del daño mecánico.
- formación de una capa acuosa, amortiguadora, con el fin de enlentecer la retrodifusión de los H<sup>+</sup> hacia la mucosa.

Hay dos tipos de mucus: **adherente** o **insoluble** (adherido a la mucosa) y **soluble** (mezclado con el contenido luminal). El mucus adherente es continuamente liberado por las células superficiales junto con el CO3H<sup>-</sup> para proteger la mucosa, especialmente en la fase interdigestiva. La parte solubilizada por la actividad péptica luminal pasa al duodeno<sup>1, 14, 21</sup>.

## 4- Secreción de bicarbonato

El bicarbonato es secretado en todo el estómago por las células superficiales, que poseen alto contenido de anhidrasa carbónica. Como también segregan el mucus, forman una capa de moco y CO3H<sup>-</sup> de elevado Ph, que cubre el epitelio. El H<sup>+</sup> que pasa por retrodifusión, se une al CO3H<sup>-</sup>, formando CO2 y H2O. Como el Ph cercano a la superficie es alrededor de 7, la pepsina que difunde se inactiva (Figura 25). El estímulo vagal, la PG E2 y el sucralfato aumentan la secreción de CO3H<sup>-</sup>; la gastrina la reduce.

## 5- Factor intrínseco (FI)

Liberado por las células parietales ante los mismos estímulos que el CIH, el FI es necesario para que la vitamina B12 pueda ser absorbida por la mucosa ileal. La malabsorción de B12 puede darse por déficit de FI, por aclorhidia (no se libera la B12 de la dieta), por sobrecrecimiento bacteriano (las bacterias compiten por la B12), por insuficiencia pancreática o por enfermedad ileal<sup>14</sup>.

## C) FISIOPATOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD ULCEROSA

Si bien la profundidad de la lesión más allá de la muscular de la mucosa define la diferencia en-

tre una úlcera y una ulceración, los mecanismos fisiopatológicos de las úlceras y las gastritis son comunes.

El mayor hito en la historia reciente de la enfermedad ulcerosa fue el descubrimiento del *Helicobacter pylori* (Hp) como la causa de alrededor del 90% de las gastritis crónicas y úlceras duodenales (UD), y del 70% de las úlceras gástricas (UG)<sup>8, 9, 36, 43</sup>. La mayor proporción de UG relacionadas con los AINE completa la diferencia.

## 1- GASTRITIS – GASTROPATÍAS

El término gastritis es histológico, pero se generalizó a los hallazgos endoscópicos. En rigor, se refiere a la patología gástrica con un componente inflamatorio considerable. Por el contrario, existen varios tipos de injuria gástrica en los cuales el infiltrado inflamatorio es trivial o está ausente. A estas patologías se las engloba en el término «gastropatías».

### a) Clasificación de las gastritis

Las gastritis tienen un amplio espectro histopatológico y topográfico. Aunque, en general, hubo acuerdo entre los patólogos acerca de los aspectos morfológicos de las lesiones, la gran variedad de nombres utilizados para definir las diferentes patologías y enfermedades, provocó una considerable confusión.

En el Congreso Mundial de Gastroenterología de 1990, en Sydney, se intentó unificar criterios. El resultado fue el llamado **Sistema Sydney**, con divisiones endoscópicas e histológicas, que intentó combinar la información morfológica, topográfica y etiológica para crear un sistema reproducible y de utilidad clínica. El esquema de Sydney fue modificado en Houston, en 1994.

Las gastritis se clasificaron en **agudas, crónicas y formas especiales**.

Las **gastritis crónicas** se dividieron en **no atróficas y atróficas**, y las **atróficas**, en **autoinmune y multifocal**. El informe histológico debe tener en cuenta la distribución topográfica (si predomina en antro o fundus)<sup>18, 33</sup>.

La **gastritis no atrófica** agrupa las denominaciones de gastritis superficial, antral difusa, crónica antral, intersticial, folicular, hipersecretora y tipo B. Reconoce como factor etiológico el Hp. La inflamación es antral.

La **gastritis atrófica autoinmune** engloba la corporal difusa, la tipo A y la asociada a anemia perniciosa. El mecanismo etiológico es autoinmune. La inflamación y la atrofia son corporales.

La **gastritis atrófica multifocal** es equivalente a la AB, y la metaplásica.

El Hp es la causa, junto con factores del huésped y ambientales. La inflamación es menos intensa y difusa, pero aparecen parches de atrofia con metaplasia intestinal en el área de la incisura angular, expandiéndose proximal y distalmente a la misma para formar parches confluentes.

Si bien se ha recomendado abandonar las denominaciones con letras, es útil asociar gastritis tipo A con atrófica autoinmune y tipo B con bacteriana.

Las **formas especiales de gastritis** contemplan las químicas (en realidad, son gastropatías, como las reactivas o tipo C, principalmente por reflujo biliar u otros irritantes químicos o tóxicos), por AINE, por radiación, las linfocíticas (idiopáticas, inmune, por gluten, por drogas), las granulomatosas no infecciosas (Crohn, sarcoidosis, granulomatosis de Wegener, idiopáticas), las eosinofílicas (por sensibilidad al alimento, alergias), y las infecciosas (por otras bacterias, virus, hongos, parásitos).

La histología las divide, según la profundidad de la inflamación, en:

- 1) **superficial**: compromiso de las criptas y glándulas intactas;
- 2) **panmucosa**: compromete toda la mucosa, con glándulas intactas;
- 3) **atrófica**: pérdida de glándulas e hiperplasia de células endócrinas.

La gastritis crónica puede ser **crónica activa** (infiltrado mononuclear y PMN) o simplemente **crónica** (sólo mononuclear)<sup>20</sup>.

La metaplasia intestinal es el reemplazo de las células epiteliales por epitelio intestinal (células caliciformes), y ocurre en la gastritis atrófica multifocal.

### b) Factores etiopatogénicos

#### 1- Mecanismos de defensa

Barrera mucosa

La úlcera se produce cuando la acción del ácido y la pepsina sobrepasa la capacidad de la mu-

cosa para protegerse y reparar las células dañadas. La mucosa gastroduodenal está expuesta en forma continua a una variedad de factores agresivos, como las bacterias gastrotóxicas, las drogas ulcerogénicas, el estrés, y otros irritantes endógenos y exógenos.

La mucosa normal es relativamente impermeable al H<sup>+</sup>. Si se debilita o daña la barrera mucosa, el H<sup>+</sup> difunde, intercambiándose por Na<sup>+</sup>. La acumulación de H<sup>+</sup> satura la capacidad *buffer* y cae el Ph, resultando en lesión y muerte celular. El K<sup>+</sup> de las células pasa a la luz, y los iones H<sup>+</sup> dañan los mastocitos, liberándose histamina, que actúa sobre los capilares de la mucosa provocando isquemia local y estasis. Hay pasaje de proteínas y pepsina a la luz. Si el daño persiste, se puede agregar hemorragia<sup>21</sup>.

El mantenimiento de la barrera mucosa depende del normal funcionamiento de la barrera de moco y bicarbonato (línea pre-epitelial), de la integridad de la capa de fosfolípidos superficiales, de la restitución y la proliferación celular (línea epitelial), y de la microcirculación de la mucosa (línea post-epitelial).

Se ha observado en los pacientes con enfermedad ulcerosa, que el moco es heterogéneo y estructuralmente débil. También el Hp altera el mucus<sup>22</sup>.

La injuria de este sistema es importante en las lesiones por AINE y alcohol. El flujo sanguíneo de la mucosa es vital para remover los H<sup>+</sup> que sobrepasaron la barrera y para aportar energía a los sistemas de transporte e intercambio iónico. Su alteración es fundamental en la patogenia de las úlceras por estrés. El flujo es mayor en las úlceras en fases de curación que en aquellas en actividad, por la angiogénesis que aparece al inicio de la reparación<sup>23</sup>.

La restitución es el reestablecimiento de las uniones intercelulares dañadas.

**Dinámica de la reparación:** las células dañadas de la membrana mucosa estimulan los procesos de proliferación celular tendientes a reparar el epitelio, regulándose el equilibrio entre la proliferación y el proceso de apoptosis celular. Cuando ocurre una lesión, en los bordes del margen ulceroso, las células epiteliales comienzan un proceso de mitosis acelerada, estimulada por factores y señales de proliferación y regeneración, que parten de las propias células adyacentes, como el EGF, el péptido adreno-medullin, el aumento de la producción de óxido nítrico por acumulación del sustrato L-arginina, la ciclooxigenasa 2 (que a su

vez estimula la formación de PG E<sub>2</sub> y prostacilinas). Además, factores citoprotectores provocan vasodilatación basal subepitelial, estimulan los fibroblastos, la angiogénesis y, finalmente, la formación de un tejido de granulación en la base de la úlcera<sup>24, 22</sup>.

## Prostaglandinas (PG)

Las PG derivan del ácido araquidónico por la acción de la ciclooxigenasa (COX) y lipooxigenasa<sup>26</sup>. Tienen dos mecanismos de acción:

- 1) inhiben la secreción ácida
- 2) aumentan la resistencia de la mucosa (citoprotección), estimulando la secreción de mucus y CO<sub>3</sub>H<sup>-</sup>, y manteniendo el flujo sanguíneo mucoso por la vasodilatación que generan (este sería el factor más crítico de su acción). Las PG estimulan la angiogénesis y la producción de factores de crecimiento.

## 2- Helicobacter pylori

El Hp es una bacteria gram (-) espiralada, aislada en 1982 de la mucosa gástrica de un paciente con gastritis y úlcera péptica. Se lo considera la causa de la gastritis crónica antral, un factor crítico en la úlcera duodenal y gástrica, y un cofactor esencial en el desarrollo del carcinoma gástrico de tipo intestinal y del linfoma de células B de tipo MALT<sup>25, 19</sup>.

La infección por Hp es, probablemente, la infección bacteriana más común del ser humano, con una prevalencia mundial del 50%. Es más frecuente en países subdesarrollados, en poblaciones negras e hispanas, usualmente de bajo nivel socioeconómico, asociado a mala higiene, hacinamiento y falta de agua. La media de prevalencia en América Latina es del 60% (30-90). El hombre es el huésped natural y la vía de contagio persona-persona seguiría la ruta oral-oral y la fecal-oral (común en niños)<sup>26</sup>.

El Hp desarrolló características que le permitieron colonizar el medio hostil del estómago humano, que es su reservorio esencial. La infección puede ocurrir en cualquier lugar donde encuentre células gástricas, particularmente la metaplasia gástrica del duodeno, el epitelio de Barrett, el Meckel, etc.

La primera lesión que produce la bacteria es una gastritis aguda con hipoclorhidria, que involucra el

R. 18, 32, 37.

antro y el cuerpo. Es subclínica. La endoscopia suele ser normal o mostrar erosiones, excepto en los niños, en los que se ve una nodularidad antral típica (por hiperplasia linfoide)<sup>20, 32</sup>.

A las cuatro semanas, se resuelve la infección aguda, pero persiste la infección crónica en el antro, recuperándose el pH gástrico. Histológicamente, es una *gastritis crónica activa*, hay daño del epitelio mucoso superficial, e infiltración de la túnica por polimorfonucleares, células plasmáticas y linfocitos.

La lesión es superficial al comienzo, y llega hasta los cuellos glandulares (gastritis crónica superficial-GCS-). Si se perpetúa, la infiltración celular penetra entre las glándulas, sin dañarlas, estadio que se define como *gastritis crónica profunda (GCP) o antral difusa*.

En algunas circunstancias, la lesión progresa a la atrofia (gastritis crónica atrófica - GCA), localizándose en el cuerpo gástrico<sup>33</sup>.

#### Mecanismos patogénicos

Aunque la prevalencia de la infección es alta, la mayoría de los pacientes permanecen asintomáticos y sólo una minoría de las personas infectadas desarrollan enfermedades clínicas significativas.

La diferente respuesta dependería de factores bacterianos (mayor virulencia de algunos genotipos bacterianos, como el cagA, vacA, iceA1, y densidad de la infección) y del huésped (genotipo y respuesta inmunológica a la infección).

Los mecanismos que inducen daño son directos e indirectos.

#### Mecanismos directos:

- 1) *Adherencia* y consecuente daño de las microvellosidades.
- 2) *Producción de toxinas*: la vacuolizante A (vacA), la cag A, la cag B-E, cag G-I, cag L, cag M y la ice1 (produce mayor inflamación y degeneración epitelial, que inmunoestimulan e inducen a la IL 8)<sup>32</sup>.
- 3) *Enzimas constitutivas propias*: la ureasa, que hidroliza la urea en amonio y agua, alcaliniza el medio. Esto es importante en la etapa de colonización del Hp para defenderse del medio ácido. Además, el amonio es citotóxico. La catalasa y la superóxido dismutasa protegen a la bacte-

ria de los efectos tóxicos de los radicales libres de oxígeno producidos por los neutrófilos. Otras enzimas son las lipasas, las proteasas y las proteínas de shock o calor, que, en conjunto, inhiben el crecimiento y la reproducción celular, degradan el mucus y la capa de fosfolípidos, y dañan las células epiteliales superficiales, predisponiendo a una mayor retrodifusión de H<sup>+</sup>, y desencadenando la injuria, que termina con la necrosis celular y la inducción de la apoptosis<sup>7</sup>.

10, 19, 28, 29, 32

#### Mecanismos indirectos

Estos mecanismos están mediados por la respuesta inmune e inflamatoria del huésped. La respuesta inmunológica es de tipo T helper 1 (Th1). El daño epitelial se produce finalmente a través de ATC contra las células mucosas o, indirectamente, mediante otros agentes pro-inflamatorios, como el TNF alfa, la IL 1, IFN-Gamma, IL 8, leucotrienos, PAF y otras moléculas de adhesión, como la ICAM 1, que producen aumento del reclutamiento, activación, migración transepitelial de neutrófilos, y fagocitosis por parte de los macrófagos. Esta respuesta inflamatoria provoca la activación de células asociadas con la inmunidad celular, que alteran la función de las células epiteliales y estimulan la apoptosis, favoreciendo la ulcerogénesis<sup>13, 19, 20</sup>.

La infección crónica también induce respuestas de los linfocitos B, con la correspondiente repercusión humoral en la IgM e IgG. Los linfocitos de la lámina propia CD4, CD8 y los intraepiteliales CD8 están activados en la gastritis. Se ha demostrado que los ATC contra el Hp tienen reacciones cruzadas con las células epiteliales. También se describieron factores reumatoideos y activación de complemento en la mucosa inflamada; es decir, que el Hp termina desencadenando una reacción de tipo autoinmune, expresada por el desarrollo de autoanticuerpos contra las células parietales, que provocará finalmente la atrofia de la mucosa gástrica<sup>28, 30, 35</sup>.

El tipo y la extensión de la gastritis determinan el riesgo de ulceración péptica. Los pacientes con gastritis antral (GCS y GCP) tienen hipergastrinemia porque se comprometen las células D productoras de somatostatina (inhibidora de la SA), sin afectar las células G, y porque el amonio producido por la ureasa, aumenta el Ph de la capa de mucus, interfiriendo el efecto de *feedback* normal que ocasiona la retrodifusión de protones, por lo que no se

inhibe la secreción de gastrina. La hipergastrinemia aumenta la SA y tiene un efecto trófico sobre las células parietales. El Hp también aumenta la secreción de pepsinógeno.

El incremento de la secreción ácido-péptica aumenta 15 o 20 veces el riesgo de desarrollar una úlcera duodenal (Cuadro 3).

Cuando la gastritis se generaliza y compromete el cuerpo y el fondo (pangastritis), se afecta la masa celular parietal (atrofia), cae la SA y el riesgo de úlcera duodenal. A medida que progresa la GCA, el riesgo de la úlcera gástrica cae también, pero aumenta el del cáncer (Cuadro 1).

El desarrollo de atrofia, metaplasia intestinal, displasia y cáncer (cascada de Correa) que le valió al Hp su clasificación como carcinógeno del grupo I, es consecuencia de un proceso inflamatorio crónico de décadas de duración, en el que intervendrían tres elementos<sup>7, 8, 10</sup>:

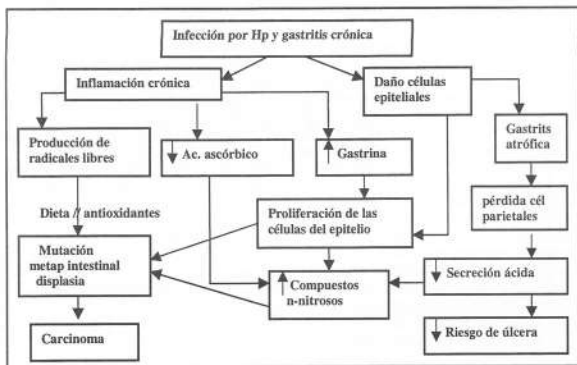
- 1- *Factores del huésped*: la respuesta inmunobiológica ya explicada y factores genéticos (la atrofia es más prevalente en el genotipo HLA-DQB tipo DQ3).
- 2- *Factores del Hp*: la atrofia se asocia más con el tipo cag A y vac A.

3- *Factores ambientales*: especialmente hábitos alimentarios, como dietas pobres en frutas y verduras, y con exceso de sal y nitratos.

La mayor conversión a compuestos N-nitrosos y la producción de metabolitos y de radicales libres, ocasionaría cambios en la regulación de la apoptosis celular y aumentos en la proliferación de las células epiteliales con el riesgo de mutagénesis. Un reciente meta-análisis confirma que esta secuencia es significativa para los carcinomas distales del estómago, tanto de tipo intestinal como difuso, pero no para los cánceres proximales<sup>19, 27, 30</sup>.

El desarrollo del linfoma asociado a mucosa gástrica (Maltoma) depende de la estimulación de las células inmunes por el Hp. El Maltoma es un linfoma raro, que ocurre en 1/ millón personas / año. El Hp se encuentra en la mucosa de todos los pacientes con Maltoma, y su erradicación produce regresión de los de bajo grado. La secuencia comenzaría con la presentación del ATG del Hp, a través de una célula presentadora de ATG clase II, a un receptor del linfocito T CD4. La liberación de citokinas reclutaría linfocitos B. La continua estimulación de las células T terminaría formando

CUADRO 1  
Patogénesis del cáncer gástrico<sup>38</sup>



folículos linfoides de linfocitos B y, finalmente, expansión clonal hasta llegar al Maltoma<sup>18</sup>. En la patogénesis del Maltoma, se ha hallado una mutación del gen *flaA* (flavodoxin), y el uso de ATC contra este ATG podría ser un marcador de la neoplasia<sup>6</sup>.

## RESUMEN

Lejos de ser efectivas para erradicar la infección, la respuesta inmunológica gástrica y la respuesta inflamatoria contribuyen al daño y a la muerte de las células epiteliales. Como resultado de la interacción inmunofisiológica con el huésped, se modifica la secreción de hormonas y ácido clorhídrico, y la barrera epitelial se hace más susceptible a ser dañada por el ácido luminal.

En otras circunstancias, esas interacciones y el desarrollo de auto-anticuerpos anti células gástricas dañan las células parietales, con pérdida de la secreción ácida y atrofia progresiva de la mucosa.

El desarrollo de una enfermedad por Hp depende de la interrelación de tres factores: la patogenicidad del Hp, la respuesta inmunológica e inflamatoria del huésped y factores del medio ambiente.

Las respuestas inmunológicas del huésped son el centro de la investigación para lograr una inmunoterapia efectiva a través del desarrollo de una vacuna.

## 3- Antiinflamatorios no esteroideos (AINE)

Los AINE son una causa muy importante de injuria gastroduodenal, particularmente en personas mayores de 65 años, hecho relevante debido a la gran utilización de estas drogas en todo el mundo<sup>23,24</sup>. Los consumidores crónicos de AINE tienen una prevalencia de úlceras de aproximadamente 20%, y la incidencia de complicaciones ulcerosas está aumentada 4 veces. En USA, anualmente, más de 70.000 hospitalizaciones y de 10.000 a 20.000 muertes se atribuyen al uso de AINE<sup>17,24</sup>.

Las lesiones por AINE han sido clasificadas en *superficiales* (petequias y erosiones) y *úlceras*. En una población de pacientes que toman AINE en forma crónica en altas dosis, un *cross-section* revela que 30% posee un estudio endoscópico normal, 50% tienen erosiones y/o petequiado y el 20%

restante, úlceras endoscópicas (muchas veces sin lesiones superficiales asociadas)<sup>36</sup>.

La aspirina y otros AINE son causantes de erosiones, hemorragia subepitelial y úlceras, con cambios histológicos que incluyen hemorragia superficial mucosa y cambios epiteliales, pero sin infiltrados inflamatorios.

AINE y Hp actúan por mecanismos independientes. Los AINE no predisponen a la infección con Hp. El Hp es el responsable del componente inflamatorio (gastritis) que puede estar presente en los tomadores de AINE<sup>2,23</sup>.

Las lesiones por AINE dependen de la SA, ya que su principio patogénico es la alteración de los mecanismos de reparación (de allí, la frase «no ácido = no úlcera por AINE»).

## Fisiopatología

Los antiinflamatorios no esteroideos poseen dos mecanismos de acción:

1) *acción local*: especialmente para el ácido acetilsalicílico y otros AINE ácidos débiles, los cuales en el medio ácido de la luz gástrica, están "no ionizados", pasando fácilmente la barrera mucosa. En el interior celular, pierden su H<sup>+</sup>, ionizándose, sin poder ser eliminados, y se acumulan (como una «trampa de ácidos»). En minutos, se producen lesiones superficiales. Este mecanismo se reduce con los comprimidos recubiertos.

2) *acción sistémica*: es la más importante, y se produce aún por vía EV.

La hipótesis de este mecanismo patogénico es la disminución de la producción mucosa de PG, al inhibirse la enzima ciclo-oxigenasa (COX). Los AINE producen efectos que simulan un déficit de PG endógenas:

1) reducen la secreción de CO<sub>2</sub>H- duodenal;  
2) reducen la secreción de mucus;  
3) disminuyen el flujo sanguíneo gástrico; 4) previenen el incremento de la proliferación celular que se observa en los márgenes de úlceras en reparación; y 5) pueden aumentar la SAP y la secreción ácida estimulada<sup>18,38</sup>.

Recientemente, se descubrieron las dos isoenzimas de la COX, la COX-1, que está presente normalmente en los tejidos (es constitutiva) y es citoprotectora gástrica, ya que interviene en la síntesis de PG gastroprotectoras, y la COX-2, que aparece ante situaciones de inflamación (es

inducible), e interviene en la activación y desarrollo de los procesos inflamatorios. Esto abrió un nuevo horizonte por la posibilidad de crear AINEs con acción selectiva, permitiendo clasificarlos de acuerdo a su poder gastro-lesivo (Cuadro 2)<sup>25, 36</sup>.

Los AINE, en particular la indometacina, estimularían además la expresión de sustancias proinflamatorias (TNF alfa), con adherencia de neutrófilos al endotelio vascular, activación y producción de sustancias oxidantes y citotóxicas, trastornos de la microcirculación, e inducción de la apoptosis.

#### Factores de riesgo para la úlcera por AINE:

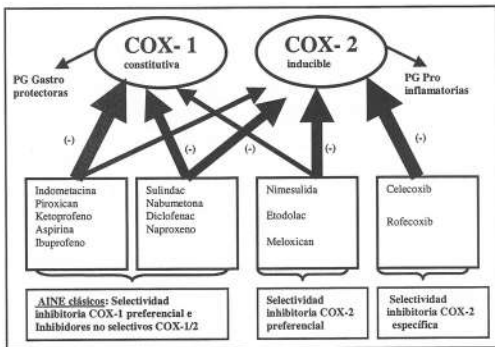
- **edad:** es un factor independiente. La edad aumenta el riesgo de sufrir complicaciones de la enfermedad ulcerosa.
- **tiempo:** el riesgo comienza a la semana del inicio del tratamiento con AINE, y es mayor dentro del primer mes.
- **dosis:** las lesiones se comprobaron como dosis dependientes.
- **alcohol:** en algunas series aumenta el riesgo de úlcera por AINE.

- **tipos de antiinflamatorios:** ver Cuadro 2.
- **asociación con corticoides:** el riesgo de hemorragia con esta asociación es 10 veces superior al de la administración de AINE solamente.

#### c) Gastropatías reactivas

El reflujo duodeno gástrico es un evento esporádico. Cuando, por disfunción del segmento antropiloro duodenal o como consecuencia de una gastrectomía o piloroplastia, hay exceso de contacto del material alcalino duodenal con la mucosa gástrica, las sales biliares y las enzimas pancreáticas e intestinales activadas producen disrupción de la mucosa, favoreciendo la retrodifusión de H<sup>+</sup>. La endoscopia muestra eritema de la mucosa y erosiones, y la biopsia, una gastritis no erosiva con hiperplasia de las criptas, pérdida de mucina en las células superficiales y quistes intramucosos ("islas de lípidos"), que pueden extenderse a la submucosa. El reflujo biliar incrementa la proliferación celular y potencia la carcinogénesis. El riesgo de cáncer de neoboca postgastrectomía Billroth I y II aumenta a partir de los 15-25 años de la cirugía<sup>40, 43</sup>.

CUADRO 2<sup>26</sup>



#### d) Gastritis autoinmunes

La **anemia perniciosa** se caracteriza por aclorhidria, atrofia fúndica severa y malabsorción de vitamina B12. Hay anticuerpos contra el FI y las células parietales (contra la bomba H<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> ATPasa). En la anemia perniciosa juvenil, no se libera FI o se libera una molécula anormal.

La **atrofia gástrica sin anemia perniciosa** suele verse en ancianos.

Ambas presentan hipergastrinemia con valores que pueden hacer pensar en un gastrinoma, pero no se acompañan de hiperacidez. Puede haber diarrea crónica. La atrofia es severa, la inflamación es, usualmente, pobre y suele haber metaplasia pseudopilórica o intestinal, aunque no displasia.

La anemia perniciosa se asocia con un mayor riesgo de adenocarcinoma gástrico corporoantral (alrededor de 10%) (43).

#### e) Gastritis y gastropatías específicas

Sólo mencionaremos conceptos generales. Los hallazgos endoscópicos e histológicos dan el diagnóstico de los patógenos en cada caso (43).

Las **gastritis infecciosas** son frecuentes en los inmunocomprometidos (SIDA, quimioterapia, transplantados), generalmente por Citomegalovirus, Herpes, Clostridios, Streptococo  $\alpha$ -hemolítico y cándida.

La **enfermedad de Crohn** afecta antro y duodeno, con síntomas ulcerosos o, más raramente, con fístulas al colon o delgado.

La **gastritis eosinofílica** es el compromiso gástrico de la gastroenteritis eosinofílica. Es frecuente el síndrome pilórico.

La **enfermedad de Menétrier** es una gastropatía hipertrófica (pliegues gigantes), de origen desconocido, también asociada a un riesgo mayor de cáncer gástrico. Los criterios diagnósticos son: 1) pliegues gigantes, 2) hipoalbuminemia y 3) biopsia con hiperplasia foveolar, atrofia glandular con metaplasia pseudopilórica y engrosamiento de la mucosa. Puede haber hipoclorhidria. Se observa más frecuentemente en varones mayores de 50 años. Provoca pérdida de peso, diarrea, edemas, epigastralgia y anemia.

#### 2- ÚLCERA GÁSTRICA (UG) Y DUODENAL (UD)

La úlcera se considera multifactorial, y nunca puede ser interpretada por un sólo mecanismo

patogénico. En general, se da por la superposición de factores agresivos, y son los principales el ácido y la pepsina, de ahí el rótulo de «úlcera péptica». La úlcera péptica es una enfermedad intermitente y recurrente, pero su fisiopatología es, generalmente, una anomalía constante.

#### a) Factores etiopatogénicos

En forma esquemática, en la UG el problema reside en la habilidad de la mucosa para tolerar la secreción ácido péptica, mientras que en la UD la mucosa está expuesta a mayores cantidades de ácido y pepsina<sup>21</sup>.

A continuación, desarrollamos los factores etiopatogénicos más relevantes de la UG y la UD.

##### 1. Gastritis por *Helicobacter Pylori*

Las UD, en su mayoría, son consecuencia de una antritis crónica por Hp (gastritis difusa antral). Pueden ser clasificadas en tres categorías:

- 1) UD asociada al Hp (90 % aproximadamente)
- 2) UD asociada con AINE
- 3) UD asociada a hipersecreción ácida, particularmente al Zollinger Ellison.

La gastritis relacionada con la UD es usualmente leve y antral, y se asocia con niveles normales o altos de SA.

En la UG, puede haber desde gastritis antrales leves hasta gastritis fúndicas severas, con hipoclorhidria progresiva, atrofia y metaplasia intestinal.

La clasificación de Johnson de las UG puede relacionarse con estas características:

- tipo 1: úlcera del cuerpo gástrico, más frecuente en curvatura menor
- tipo 2: UG asociada con una UD
- tipo 3: UG prepilórica (a 2-3 cm del píloro)

El tipo 1, que representa a la úlcera gástrica clásica, también denominada trófica, se asocia con la gastritis fúndica severa y cursa con hipoclorhidria, mientras que los tipos 2 y 3, con las gastritis antrales, es decir, estos últimos están emparentados fisiopatológicamente con la UD.

Numerosos estudios comprobaron la relación Hp - úlcera<sup>15, 35, 42</sup>. En un protocolo donde se excluyeron pacientes tomadores de AINE, el 95% de los pacientes con UD era portador del microorganismo, a diferencia de los pacientes con UG, donde se vio en el 70%<sup>16, 30</sup>. La UD se asocia con duodenitis y con metaplasia gástrica del duodeno<sup>43</sup>.

En sujetos sanos, la metaplasia duodenal se ve en el 20-30%, pero llega al 70% en los pacientes con UD<sup>42</sup>. La duodenitis y la metaplasia gástrica del duodeno son fenómenos locales proporcionales a la intensidad de la exposición al ácido. La metaplasia gástrica, que aparece usualmente en la primera porción duodenal (la más expuesta al ácido), es colonizada por el germen, que desencadena localmente mayor inflamación, con elevado riesgo de aparición de duodenitis y úlcera. Esto se acelera si se agrega algún otro factor, como la ingesta de AINE. Finalmente, la **úlcera duodenal resulta ser una úlcera gástrica ubicada en el duodeno**<sup>36,43</sup> (Cuadro 3).

## 2. Secreción ácido-péptica

"No ácido o no pepsina = no úlcera". Con esta famosa frase, Schwartz reconocía en 1910 el papel de la agresión del jugo gástrico sobre la mucosa: una cierta cantidad de ácido es necesaria para la producción de una úlcera. De hecho, es muy improbable su aparición con niveles de SAM menores a 12-15 meq/h. La curación de las úlceras duodenales y gástricas se ve favorecida por el bloqueo de la secreción ácida. Son raras las úlceras que se producen o persisten en una aparente aclorhidria, y la gran mayoría son gástricas<sup>21</sup>.

Cuando las úlceras no curan o recidivan precozmente al suspender los bloqueantes, debe buscarse un factor de persistencia del daño mucoso o un defecto en la reparación (infección por Hp, AINE, etc.).

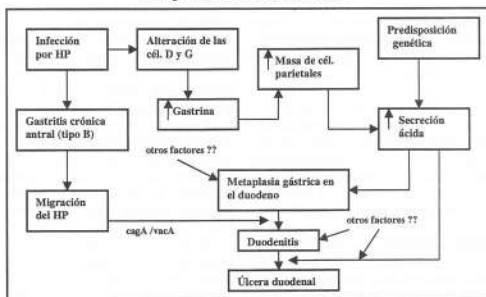
En pacientes con úlcera duodenal, se ve un aumento de la SAM y de la masa parietal secretora (1.5 a 2 veces la de los controles sanos). La SAB está aumentada en el 30% de los pacientes con UD, debido a un tono vagal aumentado. La mayor diferencia encontrada en pacientes con UD es la secreción ácida nocturna (SAN). También está aumentada la duración de la secreción postprandial (prolonga el estímulo 2 a 5 horas)<sup>43</sup>.

Las UG tipo 1, generalmente, se asocian a niveles bajos de secreción, con masa parietal normal. Por el contrario, los portadores de UG tipo 2 y 3 tienen niveles de secreción normales o elevados<sup>14,23</sup>.

## 3. Pepsina y úlcera péptica

El efecto del ácido sumado al de la pepsina es mucho más ulcerogénico que el del ácido solo. El pepsinógeno depende del ácido para su activación. El nivel de pepsinógeno I circulante es un indicador de masa secretora hiperplásica, y es predictivo de la úlcera péptica. En el 30-50% de los pacien-

CUADRO 3  
Patogénesis de la úlcera duodenal<sup>19</sup>



tes con UD hay hiperpepsinogenemia I. Un nivel mayor a 130 ug/l aumenta el riesgo 3 veces, y es indicativo de enfermedad refractaria o recurrente. En cambio, la hiperpepsinogenemia II aumenta 3 veces el riesgo de UG. En la UG, la relación PGI/PGII está disminuida<sup>30,34</sup>.

4. *AINE*: ver factores etiopatogénicos de las gastritis.

#### 5. Alteraciones de la motilidad

La velocidad del vaciamiento gástrico y el *clearance* duodenal determinan el Ph duodenal y la actividad péptica a la que es sometido el duodeno. En pacientes con UD, se ha visto una disminución de la peristalsis anterógrada y una mayor peristalsis retrógrada duodenal. El rol de la estasis gástrica en la patogenia de la UG es discutido, aunque se propone como mecanismo de las úlceras tipo II. Sólo en algunos pacientes con úlcera proximal se observó un vaciamiento gástrico entretenido<sup>34,40</sup>.

#### 6. Alteración de los mecanismos defensivos y curativos

Isenberg y col.<sup>39</sup>, trabajando con duodeno aislado, demostraron un defecto en la barrera de mucus y CO<sub>3</sub>H- en los pacientes con UD, sin alteración en la secreción gástrica de CO<sub>3</sub>H-.

#### 7. Factores psicológicos

La teoría psicosomática afirma que los individuos con personalidad «ulcerosa» padecen un exagerado conflicto de dependencia-independencia, que desencadena sentimientos de vergüenza y pérdida de la autoestima. Los trastornos psicológicos son más frecuentes en pacientes con UD, y pueden inducir conductas riesgosas para el desarrollo de una enfermedad ulcerosa péptica, como fumar o consumir AINE, o causar alteraciones psicofisiológicas que predispongan a la úlcera (alteración de la secreción de mucus, del flujo sanguíneo mucoso, menor resistencia a la infección por Hp, etc.)<sup>39</sup>.

#### 8. Genética de la enfermedad ulcero-péptica

Un 20-50% de los pacientes con UD posee historia familiar de ulcerosos. Los sujetos con grupo

sanguíneo 0 tienen un mayor riesgo de desarrollar una UD (30% mayor). Por el contrario, el grupo A tiene mayor riesgo de UG<sup>31,42</sup>.

#### b) Síndromes Hipersecretores - Gastrinoma

En 1955, Zollinger y Ellison describieron la tríada compuesta por enfermedad ulcerosa, hipersecreción ácida y tumores pancreáticos de células no  $\beta$ .

La incidencia anual de estos tumores es de 1/ millón de habitantes.

Existen evidencias de que las células tumorales surgen de tejido pancreático insular, que expresa genes de productos de gastrina. Derivan del endodermo. Los gastrinomas esporádicos suelen ser múltiples. El 85% se localiza en la región denominada triángulo del gastrinoma (cabeza de páncreas, duodeno y ligamento hepatoduodenal), y suele tener buen pronóstico. Los que se ubican fuera de esta región (especialmente en la cola del páncreas) son, en general, malignos<sup>12,31</sup>.

Un 25% de los gastrinomas aparece en el contexto de una neoplasia endócrina múltiple (MEN) tipo 1, asociándose a hiperplasia paratióidea y tumor hipofisario. Se trata de un trastorno genético autosómico dominante, con un alto grado de penetrancia.

El diagnóstico se basa en la evidencia bioquímica. En estos pacientes, los dosajes de gastrina en ayunas superan los 150 pg/ml, y son habitualmente superiores a 1000 pg/ml<sup>12</sup>. Estos niveles de gastrina también pueden ser causados por un antro retenido (post Billroth II) o una anemia perniciosa. El diagnóstico diferencial lo puede dar la estimulación con secretina.

Los efectos tróficos de la hipergastrinemia generan un gran aumento de la masa de células parietales (3-6 veces la de un sujeto sano, y 2-3 veces la de un paciente con úlcera duodenal), con la correspondiente hipersecreción ácida.

El 75% de las úlceras está en la primera porción duodenal. Con mucha menor frecuencia, se localizan en estómago, porciones más distales del duodeno, o en el yeyuno. También se observa hiperplasia de células símil EC, y la aparición de pequeños tumores carcinoides multicéntricos, no invasores<sup>31</sup>.

La diarrea, el otro síntoma de presentación, es una esteatorrea provocada por los volúmenes de ácido y por la neutralización de las enzimas pancreáticas.

Un 50-65% de los gastrinomas son malignos histológicamente o por su comportamiento biológico, pero suelen tener una evolución lenta e indolente.

Otros estados hipersecretores son la mastocitosis sistémica, la basofilia de los síndromes mieloproliferativos y la hiperplasia de células G antrales.

### c) Úlcera de estrés

Curling hizo notar alta frecuencia de complicaciones ulcerosas en los quemados graves. Cushing observó algo similar en pacientes con traumatismo de SNC, cirugía y otras patologías.

Numerosas publicaciones sobre pacientes con sepsis, o trauma severo, particularmente en ARM prolongada, muestran tasas superiores al 80% de lesiones múltiples, erosivas y hemorrágicas, especialmente en cuerpo y fundus. La lesión mucosa y la hemorragia son manifestación de la severidad del estrés y las complicaciones de la úlcera contribuyen, de alguna manera, a la elevada mortalidad de estos pacientes<sup>39</sup>. Actualmente, los índices descendieron drásticamente debido al mejor manejo del paciente grave y a la profilaxis de la úlcera. Los factores predictivos de hemorragia digestiva por estrés son numerosos: magnitud del trauma, sepsis, ARM prolongada, coagulopatía, shock, hipotensión prolongada, IRA, falla hepática, falla múltiple de órganos (FMO), duración de la estadía en UTI, falta de alimentación enteral, etc.

**Patogénesis:** la etiología es multifactorial, usualmente secundaria a falla de los mecanismos defensivos y reparadores de la mucosa dañada, en un medio ácido-péptico permisivo. En modelos experimentales, la alteración del flujo sanguíneo mucoso aparenta ser el principal factor desencadenante<sup>3, 39</sup>. Se altera la barrera de moco por la disociación de las uniones entre las glicoproteínas, y se produce una caída en la concentración de  $\text{CO}_3\text{H}^-$ . La isquemia de la mucosa produce también una caída de los niveles de *glutathion*.

A partir de allí, los mecanismos son comunes: retrodifusión de  $\text{H}^+$ , daño celular, infiltración con células inflamatorias y macrófagos, y producción de sustancias mediadoras, como citokinas (TNF alfa, IL 1b, etc.). Estos factores, por quimiotaxis, producen mayor concentración de neutrófilos y moléculas de adhesión, adhesión de los neutrófilos al endotelio, daño endotelial, aumento en la forma-

ción de radicales libres y otras sustancias citotóxicas, y finalmente, necrosis de las células del epitelio y del estroma, y formación del nicho ulceroso<sup>40</sup>.

### ENFOQUE TERAPÉUTICO

Más del 90% de las úlceras gástricas y duodenales se asocia a la gastritis crónica por Hp y al consumo de AINE. El pequeño grupo restante corresponde a las úlceras llamadas hormonales o hipersecretores (asociadas con un gastrinoma), y a las úlceras sin causa o desencadenante demostrable.

Si bien la evolución natural de la UD se caracterizaba por una recidiva de 70% a 1 año la UD y 40% a 6 meses la UG, la erradicación exitosa del Hp bajó el índice de recurrencia al 5% a un año. No obstante, la incidencia de complicaciones hemorrágicas y perforativas sigue siendo significativa, con un alto nivel de hospitalización, de morbilidad y un elevado costo, considerando los días de trabajo perdidos y la disminución de la productividad.

El rol de la cirugía en la enfermedad ulcerosa gastroduodenal quedó limitado al tratamiento de las complicaciones. A pesar de las ventajas de la vagotomía superselectiva realizada por vía laparoscópica, su indicación es una rareza, ya que se limita a un pequeño grupo de ulcerosos Hp negativos, a pacientes que requieren terapia crónica con AINE y a los que no responden a los IBP.

La detección y erradicación racional del Hp, el uso de AINE con menor poder gastrolesivo y las medidas de profilaxis en las poblaciones de riesgo son las herramientas básicas para disminuir la incidencia de la enfermedad ulcerosa gastroduodenal y sus complicaciones.

### E) ALTERACIONES DE LA MOTILIDAD

Las alteraciones de la motilidad son causadas por una variedad de procesos que afectan la innervación intrínseca y extrínseca o la función del músculo liso, por la acción de drogas o radiación, por desórdenes de la alimentación con malnutrición (anorexia nerviosa), o por condiciones funcionales, como la dispepsia no ulcerosa<sup>40</sup>.

Dado que la función motora primaria del estómago es generar el vaciamiento de su contenido alimentario, los trastornos motores se pueden clasificar según los efectos sobre el vaciamiento. La entidad más común es el retardo del vaciamiento o **gastropa-**

**resia.** Los síntomas asociados a la gastroparesia son inespecíficos y poco predictivos, e incluyen pesadez postprandial, distensión abdominal, *bloating*, dolor, náuseas y vómitos. Los más sugestivos son el dolor relacionado con la distensión gástrica y los vómitos postprandiales tardíos de alimento no digerido<sup>24</sup>.

A continuación, se analizarán los trastornos motores más frecuentes para el cirujano.

### 1- Atonía o ileo gástrico agudo postoperatorio

Es uno de los trastornos más frecuentes y se observa en el postoperatorio de cirugías gástricas por síndrome pilórico, tanto después de una vagotomía y drenaje realizada por úlcera duodenal o pilórica complicada, como de una gastroenteroanastomosis por cáncer de páncreas, particularmente en pacientes que han estado subobstruidos un tiempo prolongado. El ileo gástrico habitual de 2 o 3 días no se resuelve. Descartado el componente obstructivo, se indica medicación prokinética e hiperalimentación por vía parenteral o yeyunal. La Eritromicina parece tener un efecto similar motilina, induciendo la fase III de los CMM. Se puede plantear una resección gástrica, si no hay mejoría a las 4 - 6 semanas.

### 2- Atonía gástrica crónica

Puede observarse en diabéticos, en pacientes sometidos a una vagotomía troncular, o puede no tener causa aparente. Sería provocada por alteraciones del ritmo en el marcapasos gástrico o por la aparición de marcapasos ectópicos en el antro.

Si el cuadro no se resuelve, se debe realizar una gastrectomía subtotal amplia, con el objeto de incluir el marcapasos en la resección. La reconstrucción es un tema a considerar ya que la anastomosis en Y de Roux se asocia a trastornos evacuatorios. De todos modos, es la reconstrucción más recomendable, ya que la Billroth II con un muñón pequeño genera, a corto plazo, una esofagitis por reflujo alcalino. Una posibilidad alternativa es el llamado "uncut Roux", en el que se realiza una gastroyeyuno en omega, con un Brown al pie, y se cierra el asa aferente con un *stapler*, impidiendo así el reflujo biliar y conservando la continuidad con el marcapasos duodenal<sup>25, 26</sup>.

La posibilidad de colocar marcapasos eléctricos que comanden el patrón motor es otro recurso a tener en cuenta en un futuro no muy lejano.

### 3- Síndrome de estasis de la anastomosis en Y de Roux

Algunos pacientes sometidos a una gastrectomía subtotal con reconstrucción en Y de Roux, cursan postoperatorios complicados con mala evacuación gástrica. La causa de la estasis se relacionaría con una atonía gástrica por la vagotomía asociada, o más probablemente, con trastornos motores del asa de la Y de Roux. La sección intestinal para construir la Y de Roux provoca una pérdida de la continuidad mioneural con la consiguiente falta de propagación al asa de las ondas motoras que provienen del marcapasos duodenal, con aparición de marcapasos ectópicos. Estos generan ritmos aberrantes y contracciones antiperistálticas que enlentecen el tránsito. Cuanto más larga es el asa, mayor la estasis<sup>26, 31</sup>.

Las recomendaciones para evitar este síndrome al gastrectomizar a un paciente se basan en realizar una gastrectomía amplia, para reseca el marcapasos gástrico, y una Y de Roux con la anastomosis del pie a 40 cm de la gástrica, ya que distancias más cortas ocasionan reflujo, y más largas, mala evacuación.

Si el paciente con síndrome de Y de Roux no mejora con tratamiento médico, en el que es fundamental apuntalar la nutrición, debe ser reoperado haciendo una nueva Y de Roux con las pautas mencionadas, o efectuar una *uncut Roux*.

### 4- Trastornos motores asociados a la vagotomía troncular

Los efectos de la vagotomía son complejos. La relajación receptiva (que es un reflejo mediado por el vago) se altera, y se produce entonces una aceleración del vaciamiento de los líquidos. En contraste, como consecuencia de la alteración de la función motora antro-pilórica, las fases tardías del vaciamiento de líquidos y sólidos se hacen más prolongadas. También se ve alteración de la respuesta motora a la alimentación, con gastroparesia y diarrea, por supresión del componente antral de los CMM. La diarrea postvagotomía se ve hasta en un 25% de las vagotomías tronculares, pero sólo en un 1% de los casos es un problema mayor. Las causas se relacionan con alteraciones de la motilidad intestinal, cambios en la mucosa intestinal con malabsorción, sobrecrecimiento bacteriano yeyunal por hipoacidéz y compromiso de

la función biliopancreática con aumento de la excreción fecal de ácidos y sales biliares. Además de la dieta y los antidiarreicos convencionales, la decontaminación intestinal y el uso de colestiramina para bloquear la acción colerética de las sales biliares, puede ser de gran utilidad<sup>26, 30</sup>.

### 5- "Dumping"

La antrectomía provoca un estómago incontinente para los sólidos y acelera el vaciamiento. Aproximadamente un 20% de los pacientes gastrectomizados presenta síntomas inmediatamente después de comer, relacionados con el pasaje rápido del contenido gástrico hiperosmolar al delgado. Estos síntomas incluyen mareos, palpitaciones, sudoración, cólicos abdominales y diarrea. La base fisiopatológica de esos síntomas es la liberación desde la mucosa intestinal, de sustancias vasoactivas, como la serotonina, la bradikina y el enteroglucagon, en respuesta al estímulo osmótico. La administración de somatostatina o de octeotride suprime la acción de esos mediadores y alivia los síntomas. Si fracasa el tratamiento médico, la conversión a una Y de Roux es la conducta indicada<sup>26, 30, 40</sup>.

### 5- Gastroenteropatía diabética

Se observa en diabéticos insulino dependientes, cuando ya cursan con retinopatía, nefropatía y neuropatía periférica. Al comienzo de la evolución, se puede observar aceleración del tránsito; posteriormente, puede aparecer disfagia, saciedad precoz, distress postprandial, constipación, diarrea, y hasta incontinencia anal. Como anomalías motoras, se constató una menor incidencia del componente antral de los CMM, hipomotilidad de ayuno y postprandial, piloroespasmo y alteración de los CMM del yeyuno proximal.

La causa de estas alteraciones sería una denervación autonómica extrínseca, como se ve en otras neuropatías autonómicas no diabéticas<sup>28, 34</sup>.

La falta de la fase III de los CMM explica la tendencia que tienen estos pacientes a formar bezoars.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Arozamena C.: *Estómago y Duodeno*. En *Cirugía de Michans*. Ferraina P y Oria A. Quinta Edición.

El Ateneo. 1997.

- Barkin J.: *The relationship between Helicobacter Pylori and NSAID* Am.J.Med. 105(5A): 22s-27s. 1998 Nov.
- Bedini O.A.: "Fisiopatología de las Lesiones Agudas por Estrés" En Libro de Resúmenes, III Simposio Internacional de Patología Gastrointestinal. Organizado por el Club Argentino del Estómago. Bariloche, 14 y 15 de Abril del 2000
- Binder H.J.: "Acid secretion, ulcer disease, and cell biology" Selected Summaries. Gastroenterology; 1998; 114: 607-613.
- Bjorkman D.J., Kimmey M.B. NSAID and gastrointestinal disease: pathophysiology, treatment and prevention. Dig.Dis. 13(2):119-29. 1995 Mar-Apr.
- Chang Chih-Shen, Chen LT, Yang JY, Lin JT, Chang KC, Wang JT: Isolation of a Helicobacter Pylori protein, FldA, Associated with Mucosa-Associated Lymphoid Tissue Lymphoma of the Stomach Gastroenterology 1999; 117: 82-88
- De Figueiredo Soares: The interrelationship between Helicobacter Pylori vacuolating cytotoxin and gastric carcinoma. Am.J.Gastroenterology 93(10): 1841-7. 1998 Oct.
- Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Pelayo Correa, and Participants in the International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. Amer J Surg Pathol 20 (10): 1161-1181, 1996.
- Dooley C.P.: Prevalence of Helicobacter Pylori infection and histologic gastritis in asymptomatic persons. NEJM 321(23): 1526-6. 1989 (Dec).
- Dunn B.: Pathogenic mechanisms of Helicobacter Pylori. Gastroenterology Clinics of North America. 22(1): 43-56.1993 Mar
- Eagon JC, Miedema BW, Kelly KA: Postgastrectomy Syndromes. Surg Clin North Am 72: 445-465, 1992.
- Ellison EC (edit): Problems in General Surgery. Endocrine Surgery 11 (1), 1994.
- Ernst P.B, Michetti P, and Smith PD.: The Immunobiology of Helicobacter Pylori. From Pathogenesis to Prevention. Lippincott-Raven, Philadelphia, 1997.
- Goldschmidt M, Feldman M. Gastric secretion in health and disease. In J. Leonard. Physiology of the Gastrointestinal Tract. 2<sup>nd</sup> edition. New York, p 424
- Graham D.Y. Campylobacter pylori and peptic ulcer disease. Gastroenterology. 96 (2 Pt, 2 Suppl): 615-25. 1989 Feb.
- Graham D.Y, Yamacka Y.: Helicobacter Pylori and Cag-A: relationships with gastric cancer, duodenal ulcer, and reflux esophagitis and its complications. Helicobacter 3 (3): 145-51. 1998 Sep.
- Griffin M.R.A. Symposium: "Management NSAID-Associated Ulcers: Epidemiology of NSAID-associated gastrointestinal injury" Am. J. of Med 1998; 104 (3A): 24s-29s
- Hawkey CJ. " Non-steroidal Anti-inflammatory Drug Gastrotoxicity: Causes and Treatment " Scand J Gastroenterol 1996; 31 Suppl 220: 124-127.
- Hunt RH. The role of Helicobacter Pylori in

- Pathogenesis: the Spectrum of Clinical Outcomes*. Scand J. Gastroenterol 1996; 31 Suppl 220: 3-9
20. Isenberg J, McQuaid K.R., Laine L., et al. *Diseases of the Stomach and Duodenum: Helicobacter pylori, Peptic Ulcer Disease, and Gastritis*. Textbook of Gastroenterology, Yamada T. Philadelphia. 1991, p 1241
  21. Johnson L.R. "Gastric Secretion". In *Gastrointestinal Physiology*. L.R Johnson. Fifth Edition. Mosby. 1997. Page 59-88
  22. Kobayashi K.; "The mechanisms of Gastrointestinal Mucosal Injury and repair" *Nippon Rinsho* 1998; 56: (9), 2215-2222.
  23. Laine L. *Helicobacter Pylori, gastric ulcer, and agents noxious to the gastric mucosa*. *Gastroenterology Clinics of North America*. 22(1): 117-6. 1993 Mar)
  24. Lanza et al.: *Peptic ulcer and gastrointestinal hemorrhage associated with NSAID drug use in patients younger than 65 years. A large health maintenance organization cohort study*. *Arch. Intern. Med.* 155 (10): 1371-7. 1995 Jul.
  25. Lipsky LPE and The International COX-2 Study Groups. Editorial. "The Classification of Cyclo-Oxygenase Inhibitors" *J Rheumatology*; 25 (12): 2298-2303, 1998.
  26. Malagelada JR, Azpiroz Fand Mearin F. *Gastrointestinal Motor Function in Health and Disease*. En Johnson L. *Physiology of the Gastrointestinal Tract*. 2<sup>nd</sup> edition. New York, p 486-508
  27. Mégraud F.: *Gastric Cancer: Etiology and Risk Factors*. En Libro de Resúmenes, III Simposio Internacional de Patología Gastroduodenal 14 y 15 de Abril del 2000
  28. Nedrud J.G. and Czinn S.J.: "Helicobacter pylori" *Current Opinion in Gastroenterology* 1997; 13: 71-78.
  29. Nujumi: *Role of amonia in the pathogenesis of gastritis, hipergastrinemia, and hiperpepsinogenemia I caused by Helicobacter Pylori*. *Gut* 33(12): 1612-6. 1992 (Dec).
  30. Okhura: *Changes in serum pepsinogen, gastrin, and IgG antibody titers in Helicobacter pylori positive gastric ulcer after eradication of infection*. *Gastroenterology* 25(1): 317-22. 1997 Jul.
  31. Pappas T.N. "Historical aspects, Anatomy, Pathology, Physiology, and Peptic Ulcer Disease". In Sabiston, Textbook of Surgery, W B Saunders. Fifteenth Edition, 1997, page 847-868.
  32. Pedrana R.E. *Recomendaciones y Conclusiones del Consenso Latinoamericano de la infección por Helicobacter pylori*. En Libro de Resúmenes, III Simposio Internacional de Patología Gastroduodenal Organizado por el Club Argentino del Estómago. Bariloche, 14 y 15 de Abril del 2000
  33. Price AB *Classification gastritis - yesterday, today and tomorrow*. *Verh Dtsch Ges Pathol* 1999 ; 83: 52-55.
  34. Quigley E MM. *Gastric and Small Intestinal Motility in Health and Disease*. In *Gastrointestinal Motility in Clinical Practice*. *Gastroenterology Clinics of North America*. 1996; 25 Number 1.
  35. Robert M., Weinstein W. *Helicobacter Pylori-associated gastric pathology*. *Gastroenterology Clinics of North America*. 1993; 22(1): 59-71.
  36. Santos Lucero, R.: "Nuevos Antinflamatorios No Esteroideos con menor efecto gastrolesivos" En Libro de Resúmenes, III Simposio Internacional de Patología Gastroduodenal. Organizado por el Club Argentino del Estómago. Bariloche, 14 y 15 de Abril del 2000.
  37. Schemper P: *Risk factors of peptic ulcer disease: different impact of Helicobacter Pylori in Dutch and Japanese populations*. *J. Gastroenterology Hepatology* 11(9): 825-31, 1996 Sep.
  38. Scheiman J.M. *NSAID-induced peptic ulcer disease: a critical review of pathogenesis and management*. *Dig. Dis.* 12(4): 210-22. 1994 Jul-Aug.
  39. Soll A.H. *Gastric, Duodenal and Stress Ulcer*. In Johnson L. *Physiology of the Gastrointestinal Tract*. 2<sup>nd</sup> edition. New York, p 580
  40. Stacher G: *Motility Disorders of the Stomach and Duodenum*. In *Gastrointestinal Motility*. Edited by Kumar D and Wingate D. 2nd Edition. Churchill Livingstone, 1993. p 522-537.
  41. Taylor I.L., Mannon P. *Gastrointestinal hormones*. Textbook of Gastroenterology. Yamada T. Philadelphia. 1991, p 24
  42. Van der Hulst, RWM and Tytgat, G.N.J. "Helicobacter pylori and Peptic Ulcer Disease" *Scand J. Gastroenterol* 1996; 31 Suppl, 220: 10-18.
  43. Weinstein W. *Gastritis and gastropathies*. En Johnson L. *Physiology of the Gastrointestinal Tract*. 2<sup>nd</sup> edition. New York, p 545

## 4. INTESTINO DELGADO Y COLON

### MUCOSA INTESTINAL

Pablo F. Argibay

#### *Fisiología normal y patológica de la respuesta inmune asociada a mucosas*

#### *Presentación y procesamiento de los antígenos por las células epiteliales intestinales<sup>a</sup>*

A pesar de que la respuesta dominante a los antígenos no-invasivos administrados oralmente es la tolerancia inmunológica (tolerancia oral)<sup>6</sup>, el tejido linfóide asociado al intestino (GALT) puede y debe iniciar una respuesta regional y sistémica frente a antígenos extraños y más aun en caso de no-regulación de esta respuesta, puede montar una reacción contra la propia mucosa; tal es el caso en la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa, entre otras enfermedades inflamatorias intestinales.

En los párrafos siguientes, se intentará delinear brevemente el delicado mecanismo de la inmunidad asociada a la mucosa intestinal que "cavalga" cotidianamente entre la tolerancia y una agresiva defensa, dependiendo del antígeno presentado<sup>23-25</sup>.

En el tracto gastrointestinal, una delgada y simple lámina de células epiteliales polarizadas separa los antígenos foráneos (alimentarios y bacterianos) de las células linfoides subyacentes (Figura 1). Las células epiteliales intestinales (IECs) están en íntimo contacto con los linfocitos T dentro del compartimento epitelial (linfocitos intestinales intra-epiteliales, IIELs).

Adicionalmente, las IECs se ponen en contacto con distintas poblaciones de células T en la lámina propia subyacente (linfocitos de la lámina propia, LPLs), a través de proyecciones baso laterales de la membrana basal.

Se especula con que los IECs pueden actuar como células presentadoras de antígenos (APCs) bajo ciertas condiciones y que, además, regularían la acción de las células T.

Es evidente que para desempeñar esta función las IECs deberían internalizar y procesar el antígeno. Una limitación y ventaja a la vez es que las células epiteliales intestinales, a través de su polo apical y el glicocaliz, solo pueden internalizar partículas de un tamaño restringido, con lo que favorecen el que los antígenos sean captados por células modificadas (células M), las cuales están por arriba de las placas linfoides de Peyer (Figura 2). Las células M, probablemente, sean enterocitos modificados para realizar funciones altamente especializadas, como el transporte de macromoléculas sin una gran modificación hacia las células linfoides subyacentes. Este tejido linfóide por debajo de las células M está constitutivamente preparado para actuar como APCs «profesionales», a diferencia de la acción de presentación menos eficiente de las células epiteliales. Las APCs están, en los nódulos linfoides subyacentes a las células M, formadas por dos poblaciones, la de las células B y la de las células dendríticas. Es evidente que la presentación "profesional" de antígenos requiere de una unidad funcional entre la célula M y la APC, y es esta unidad funcional inmunológica la que, en general, ha sido estudiada en detalle. Sin embargo, sería de extrañar que una inmensa superficie de exposición a antígenos como lo es el resto de la mucosa no tuviera algún rol en la presentación específica de ciertos antígenos o en los denominados fenómenos de tolerancia oral. En este sentido, existe evidencia experimental que muestra la captación y vesiculación de macromoléculas por las IECs del tracto gastrointestinal.

El proceso de captación de un antígeno en la luz intestinal es extremadamente complejo ya que intervienen cambios físicos (pH, osmolaridad) y bioquímicos (digestión enzimática, exposición a sales biliares), como paso previo a la captación

antigénica por parte de las células de la mucosa. Por otra parte, las IECs presentan en superficie moléculas que pueden actuar como receptores de antígenos que median procesos de internalización activa de los antígenos. La dinámica de captación es sumamente variada y está influida, entre otras cosas, por cambios inflamatorios locales, lo que cobra importancia fisiopatológica en diferentes situaciones clínicas y quirúrgicas.

A nivel de la mucosa interactúan con las IECs distintas subpoblaciones de linfocitos T (CD4+ y CD8+). La interacción CD4+ es importante fisiopatológicamente por su relación con los procesos de tolerancia oral y los procesos inflamatorios intestinales. Tanto los LPLs como los IIEls expresan el receptor CD4 y a su vez deben interactuar con las APCs, a través del complejo mayor de histocompatibilidad de tipo II (MHC II). Tanto las células presentadoras profesionales (dendríticas y B) como el enterocito en situaciones particulares (inflamación) expresan MHC II y, por lo tanto, interactúan activando a los linfocitos T CD4+. Es interesante conocer, por su importancia fisiopatológica, el hecho de que a lo largo del tubo gastrointestinal se da una diferenciación fenotípica en la composición del GALT y, por lo tanto, obviamente de las interacciones que sus células constitutivas tienen con diferentes antígenos y APCs. Esto explica el que, si bien los fenómenos inflamatorios pueden tener causas semejantes, tengan como consecuencia respuestas diferentes, desde una gastritis inespecífica y leve a la gran destrucción de tejidos que se da en algunas colitis o a los cambios morfológicos de la mucosa intestinal que, sin ser necesariamente perjudiciales a nivel local, lo son a distancia por los fenómenos de alteración de la barrera y permeación y translocación de gérmenes.

Las células epiteliales de la mucosa intestinal son células altamente polarizadas, con diferencias físico-químicas y funcionales entre sus polos apical y basolateral. Es interesante desde el punto de vista inmunológico y en la patología que puede resultar de alteraciones a este nivel, el hecho de que la expresión de MHC II es predominante en la membrana basolateral en la proximidad de los linfocitos IIEls y LPLs. Por lo tanto, la presentación antigénica es un fenómeno polarizado del que resultan diferentes respuestas a partir de donde se internaliza y procesa el antígeno. Este fenómeno de polarización se completa con el hecho de que

también está polarizada la ubicación de diferentes receptores en los IELs. Es de suponer que cuando se conozca la exquisita regulación que tiene lugar en estos compartimentos funcionales se tendrá el acceso a fenómenos aparentemente opuestos, como la tolerancia oral y su contrapartida, la respuesta inflamatoria a los mismos antígenos que en otras circunstancias serían tolerados (Figura 3). Es probable que algunas de estas interacciones vengan genéticamente determinadas; sin embargo, es innegable el hecho de que los fenómenos de maduración del tracto digestivo desde la lactancia a la alimentación oral progresiva del recién nacido tienen una importancia crucial en los fenómenos descriptos.

El fenómeno de polarización del enterocito y su asociación con diferentes respuestas inmunes está estrechamente relacionado con el concepto de permeabilidad intestinal.

Es concebible que los antígenos alimentarios y bacterianos típicamente expuestos al polo apical del enterocito generen una respuesta no fisiológica cuando pasan a través de "fisuras" en las uniones estrechas hacia el polo basolateral. El mismo antígeno que era procesado de tal manera de no generar una respuesta inmunológicamente activa (inflamación), y hasta capaz de generar anergia por apoptosis de los clones que lo pudieran reconocer cuando ingresaba por el polo apical, es capaz de generar una vigorosa respuesta inflamatoria con la consiguiente agresión local a la barrera mucosa y, de persistir, hasta la posibilidad de generar daño sistémico cuando ingresa por el polo basolateral, donde no es modificado y, por lo tanto, presentado directamente a los CD4+ locales.

A su vez, el rol de los linfocitos CD8+ en su interacción con las IECs es, básicamente, de supresión o atenuación de la respuesta inmune. Se comprenderá la importancia que una alteración en más o en menos de esta subpoblación linfocitaria puede tener en la generación de diferentes situaciones fisiopatológicas.

#### *Compartimentación de la respuesta inmune asociada a mucosas\**

La inmunidad de mucosas es, sin lugar a dudas, la primer línea de defensa frente a los 400m<sup>2</sup> que constituyen nuestra principal frontera con el exterior. Los anticuerpos sIgA secretados son los efectores principales de esta defensa con ayuda de

los anticuerpos de tipo sIgM. El sistema de defensa humoral más los sistemas de defensa inespecíficos de la luz intestinal constituyen en ésta un sistema denominado de "inmuno-exclusión" o también «de protección no-inflamatoria de superficie».

Adicionalmente al mecanismo descrito, los anticuerpos capturan antígenos durante su transporte trans-epitelial. A través de esta función de monitoreo continuo intraluminal y trans-celular pueden neutralizar virus intracelulares y otros productos que son devueltos a la luz intestinal sin daño celular. De fallar este primer mecanismo de exclusión celular, los patógenos necesitan ser removidos desde el estroma subepitelial o la lámina propia. En este nivel de inmuno-eliminación, cooperan los anticuerpos producidos localmente y las células T con el apoyo de los mecanismos pro-inflamatorios innatos.

Las fallas en el mecanismo de inmuno-eliminación pueden evolucionar hacia la injuria inflamatoria mucosa y se postulan como la génesis de enfermedades inflamatorias como la enfermedad celíaca.

La respuesta inmune de las mucosas, en general, se organiza principalmente en el tejido linfoide asociado a mucosas (MALT). Esta agrupación de células que funcionan como una unidad de defensa carece de aporte linfático, pero se encuentra en contacto directo con el material proveniente de las superficies epiteliales de ingreso al organismo. En el intestino, el sitio inductivo es el ya mencionado GALT (*de gut-associated lymphoid tissue*) y está compuesto en su totalidad por el apéndice y los diferentes folículos linfoides y linfocitos esparcidos en los diferentes compartimentos. Si bien la principal función del GALT es la protección del intestino, sus células pueden migrar hacia otros tejidos exócrinos, como por ejemplo la mucosa aérea y las glándulas salivales. Esto ejemplifica la intrincada red de cooperación que funciona por detrás de los mecanismos locales de defensa mucosa y tiene importancia fisiopatológica para la comprensión de los efectos sistémicos ocasionados, en un principio, a nivel local.

Las partículas lumbinales, desde organismos vivos a moléculas inertes, son tomadas por el sistema MALT a través de un tejido especializado y diferenciado de la mucosa (epitelio asociado a folículos), constituido en el intestino por las denominadas células M (de mucosa). En estas células M se ejerce la captación antigénica y, de un modo aún incierto, algún tipo de procesamiento. El pro-

cesamiento especializado de los antígenos, como ya ha sido mencionado más arriba, corre por cuenta de las APCs que abundan por debajo de las células M. Las APCs y, en forma particularmente eficiente, las células B le presentan antígenos a los linfocitos T. Esta interacción los activa con la consiguiente secreción de IL-2, lo que lleva a la proliferación de estas células (Figura 3).

Los resultados de la presentación pueden diferir en relación con cuál es la célula presentadora. Por ejemplo, los linfocitos B vírgenes de estímulo previo y carentes de moléculas co-estimuladoras sobre las células T pueden llevar a éstas a un estado de anergia y tolerancia (Figura 4), dependiendo tanto de las células T como de la calidad y cantidad del antígeno disponible. En otros casos, donde la sobrecarga antigénica es importante, se puede inducir tolerancia a través de señales negativas sobre las células T, lo que las lleva a apoptosis, anergia o regulación negativa de citoquinas (Ver el apéndice de Citoquinas en «Bases fisiológicas de la fisiopatología»).

El proceso de inducción de tolerancia es tan importante como pobremente comprendido, a pesar de las intensas investigaciones que han llevado a que se conozcan algunas de las interacciones que están detrás de este fenómeno.

La inducción de tolerancia mucosa es todavía un fenómeno poco comprendido ya que, fundamentalmente, es insuficiente el conocimiento acerca de la vía principal de entrada de los antígenos solubles y el manejo que de estos hace el sistema inmune. La hipótesis corriente permite especular que tales moléculas sean tomadas a través de la extensa superficie epitelial que cubre los sitios efectores. Los antígenos que penetran por esta vía probablemente sean tomados en la lámina propia por células dendríticas incapaces de inducir una fuerte respuesta inmune y generan, de alguna manera, una respuesta tolerogénica. La descripción detallada de los eventos moleculares hipotéticamente puestos en marcha detrás de aquellos fenómenos escapa a la finalidad de este relato tanto por su extensión como por su relevancia en relación con el tema de la fisiopatología quirúrgica del tubo digestivo.

#### *Mecanismos generales de migración de las células del sistema inmune<sup>2</sup>*

Las células linfoides efectúan una recirculación permanente desde el torrente sanguíneo hacia la

linfa eferente, a través de los tejidos linfoides secundarios a los que arriban atravesando el endotelio de las vénulas post-capilares, denominadas también vénulas endoteliales (HEV). Esta recirculación incrementa la probabilidad de que un linfocito virgen «encuentre» su antígeno específico. La migración también es importante para el denominado *homing* de células que ya fueron estimuladas en sitios primarios, como el MALT, hacia sitios efectores mucosos expuestos previamente al antígeno.

El reclutamiento de células linfoides hacia los sitios inductores y efectores está parcialmente controlado por moléculas de adhesión (Ver el apéndice de moléculas de adhesión en «Bases fisiológicas de la fisiopatología»), las cuales se expresan en ambos lados de la reacción, el leucocito circulante y el endotelio de las vénulas donde las células se extravasan. Además de las moléculas de adhesión, el fenómeno está regulado por diferentes quemoquinas que actúan secuencialmente en este proceso de reclutamiento.

La etapa inicial de emigración de un leucocito circulante es la unión débil, mediada a través de las moléculas de adhesión denominadas L-selectinas del leucocito a los sitios receptores denominados ligandos endoteliales de L-selectinas. En un principio y lentamente, el leucocito disminuye su velocidad de flujo a medida que se desliza rodando por sobre la superficie endotelial (fenómeno de *rolling*). Luego de este rodado inicial por el endotelio se dispara un segundo mecanismo de adhesión fuerte mediado por las moléculas de adhesión denominadas «interinas leucocitarias», que se unen a sus correspondientes moléculas de adhesión endoteliales. El proceso final es la emigración transendotelial del leucocito, mediado por fenómenos de quimioatracción, diapédesis y salida hacia el tejido. En el caso de la mucosa intestinal, se ha planteado que la extravasación desde el torrente sanguíneo podría ser por una vía alternativa que no involucre a las selectinas, aunque esto es motivo de revisión.

#### *Mecanismo de homing en el intestino<sup>8</sup>*

Las estructuras del GALT, particularmente las placas de Peyer, son consideradas las estructuras inductivas principales del sistema inmune asociado a mucosas, donde los linfocitos reciben su *priming* antes de ir a los sitios efectores. La dife-

rencia entre las HEVs de los nódulos linfáticos periféricos y las HEVs del GALT reside en que en estas últimas, al igual que las vénulas comunes de la lámina propia, expresan la molécula de adhesión denominada adresina (MAdCAM-1). Esta MAdCAM-1 participa en la extravasación de las células inmunes, interactuando con la molécula leucocitaria leucointegrina a4b7.

Las zonas parafoliculares del GALT son los sitios de entrada y de salida de los linfocitos a través de los vasos linfáticos pequeños. Estos micro linfáticos, identificados en los seres humanos en las placas de Peyer, apéndice cecal y amígdalas, constan en su parte inicial de un endotelio fenestrado e interactúan con las diversas poblaciones de linfocitos.

La heterogeneidad que se observa en las células B derivadas del GALT en relación con la expresión de moléculas de adhesión, puede significar cierta especialización de las células que las ayuda a concurrir a los diferentes sitios de diseminación a través de señales específicas.

Luego de la activación inducida por antígenos, los linfocitos proliferan y se diferencian parcialmente en el GALT; desde allí, se dirigen rápidamente a los nódulos linfáticos mesentéricos desde los cuales, luego de una nueva diferenciación, ellos siguen el torrente linfático hasta la circulación general, en la cual se comportarán como células activas inmunológicamente para el antígeno original.

#### **Fisiopatología de los procesos de injuria a la mucosa intestinal**

La mucosa intestinal es una de las principales interfaces entre el organismo y el ambiente exterior. Su espesor es de aproximadamente 1 mm y la superficie que cubre es de 400 m<sup>2</sup>. Si bien se jerarquiza su función de absorción de agua y nutrientes, poco a poco se está comenzando a comprender el importante papel que cumple como órgano inmunológico en los procesos de defensa local y sistémica, y de tolerancia a antígenos dietarios. Dada la necesaria brevedad del presente relato, siguiendo un esquema integrado y secuencial de explicación, en lo que sigue presentaremos las alteraciones en los mecanismos fisiológicos normales del sistema inmune asociado a mucosas que presentan relevancia clínica, para entender, en general, las diferentes injurias específicas, que serán tratadas oportunamente<sup>7, 8, 29, 2, 10</sup>.

La organización histológica de la mucosa está basada en miles de proyecciones en "dedo de guante" denominadas vellosidades, lo que le permite tener la mayor área de intercambio con el ambiente (Figura 1).

Cada vellosidad tiene una estructura central conectiva altamente vascularizada, recubierta por una capa simple de epitelio. Este epitelio es constantemente renovado por células "frescas" provenientes de las criptas de Lieberkuhn.

La mucosa colónica, a diferencia de la intestinal, es plana y las células epiteliales son producidas en las glándulas.

La forma de la mucosa está determinada por la lámina propia, una zona de tejido conectivo laxo situada por debajo del epitelio. Este compartimento consta primordialmente de miofibroblastos con funciones estructurales y de secreción de la matriz extracelular. Estas formaciones fibroblastoides contribuyen a la formación de la membrana basal epitelial y son el asiento para la proliferación y diferenciación epitelial. Adicionalmente, la lámina propia contiene células T, macrófagos y células plasmáticas; todos estos elementos de estirpe inmunológica en estrecha relación funcional con las células miofibroblastoides de la mucosa.

Las células T del epitelio y la lámina propia expresan el receptor TCR, de "ab T-cell receptor". Por otra parte, la subpoblación CD4 (Helper) de la lámina propia expresa todas las moléculas co-respondientes a la activación reciente por un antígeno. Estas células CD4+ probablemente derivan de células T activadas en las placas de Peyer, por antígenos lumenales.

El principal estímulo para estos linfocitos lo constituye, obviamente, la flora intestinal normal. La primer pregunta que surge ante esta situación de activación linfocitaria frente a la reiteración de una carga antigénica es: ¿por qué si tenemos linfocitos activados en la lámina propia, no tenemos permanentemente un cuadro de inflamación intestinal? La respuesta aún no es muy clara, pero se especula con que pocos antígenos de la flora penetran en la lámina propia si tenemos una barrera epitelial íntegra, asociado al hecho de que, localmente, predomina un ambiente inmunosupresor debido a la producción local de IL-10, TGF- $\beta$  y prostaglandina E2. La consecuencia final sería activación clonal linfocitaria que no prospera y lleva a las células mal activadas hacia un proceso

de apoptosis (Ver el apéndice de apoptosis en «Bases fisiológicas de la fisiopatología»).

En aquellos desórdenes en los que los antígenos bacterianos que atraviesan la barrera no son degradados efectivamente se observarían alteraciones inflamatorias similares a la enfermedad de Crohn. En los modelos experimentales en los cuales se altera la permeabilidad epitelial por ruptura de la molécula de adhesión E-cadherina, se desarrolla una enfermedad inflamatoria intestinal similar a la observada clínicamente.

Por lo dicho hasta aquí, queda claro que una propiedad fundamental del sistema inmune de la mucosa intestinal es su "habilidad" para discriminar *activamente* entre los antígenos y microorganismos patógenos contra los cuales debe montar una respuesta inmune y los millones de antígenos alimentarios o derivados de la flora intestinal normal. Como se ha dicho, recientemente se están elucidando los mecanismos que regulan esta discriminación y se acumula evidencia a favor de la hipótesis de una red de Citoquinas locales con efecto inmunosupresivo que se orquesta en forma muy temprana durante el desarrollo posnatal.

Un fenómeno de importancia fisiopatológica es el denominado *bystander*. Los linfocitos respondedores a patógenos (Th1) son activados por antígenos menores propios o endoluminales y, como consecuencia de ello, secretan IF- $\gamma$ , el cual a su vez estimula la secreción de Citoquinas proinflamatorias. La presencia de un antígeno no relevante como la ovalbúmina (OVA) endoluminal puede activar células T OVA-específicas (Tr1) que suprimen la actividad proinflamatoria de las Th1 y macrófagos a través de la secreción de IL-10 y TGF- $\beta$ . Este fenómeno es uno de los principales reguladores de la eficiencia de discriminación entre fenómenos de defensa y tolerancia.

Una cuestión sumamente interesante es conocer cómo se pueden compatibilizar mecanismos de protección dependientes de células T reguladoras con una respuesta adecuada frente a los patógenos. Se ha sugerido un mecanismo muy fino de regulación entre las citoquinas TGF- $\beta$  e IL-12 que inclinaría la balanza hacia Th1 o Tr1. De esta manera, los patógenos que inician la producción en el intestino de IL-12 y otras Citoquinas pro-inflamatorias dependientes de los macrófagos y células dendríticas en el tejido linfoide asociado al intestino (GALT), llevan hacia una diferenciación TH1,

mientras que los antígenos que no inician esta respuesta pro-inflamatoria inducen predominantemente células T secretoras de TGF- $\beta$ . Por supuesto, la pregunta relevante es: ¿cómo se selecciona la respuesta a partir del antígeno?

Si los mecanismos reguladores hasta aquí presentados fallan o si la respuesta a un patógeno es exagerada, se produce la injuria mucosa. En la enfermedad de Crohn existe evidencia importante de una respuesta exagerada Th1 en la lámina propia; lo mismo ocurre luego de la presentación del antígeno "provocante" en la enfermedad celíaca. En el estómago, la respuesta inflamatoria a *Helicobacter pylori* también está polarizada hacia un fenómeno Th1; incluso se ha sugerido que algunos fenómenos ulcerosos son la continuación de una respuesta Th1 incontrolada. Aun los antígenos normales de la flora intestinal pueden, en caso de un pasaje descontrolado, producir una respuesta hacia Th1 y la inflamación.

El fenómeno explicado cobra importancia ya que puede ser aplicado a diversas injurias mucosas del tracto gastrointestinal aun con la consecuencia de una respuesta histopatológica diferente. Entre las injurias características se encuentra el trofismo exagerado o la necrosis y ulceración. En modelos experimentales de colitis, se puede observar que el correlato histológico es un engrosamiento de la mucosa, probablemente debido a una respuesta proliferativa inducida por mecanismos inmunes "sobrepotenciales". En las enfermedades del intestino delgado, la imagen característica es la atrofia de las vellosidades con hipertrofia de las criptas; tal es lo que ocurre en la enfermedad celíaca, enteropatías alimentarias, giardiasis, paratuberculosis, pouchitis y en estadios de la enfermedad de Crohn.

Las hipótesis explicativas de esta asociación entre fenómenos tróficos e inmunológicos oscilan entre aquellas que dicen que las células T y los macrófagos productores de IFN- $\gamma$  y TNF- $\alpha$  estimulan la renovación epitelial por un efecto mitogénico directo y las que sostienen la alternativa de que las citoquinas podrían afectar la producción de factores de crecimiento fabricados por los miofibroblastos.

Recientemente, se ha sugerido que el pasaje de hiperplasia a ulceración es progresivo, correlaciona con el grado de inflamación mediada por células T y resulta de un desequilibrio en los mecanismos reguladores de las proteínas de la matriz. Las

implicancias terapéuticas son importantes ya que se podría inmunomodular el tipo de respuesta antes de llegar a los estadios finales de ulceración e incluso ofrecen una conexión con los fenómenos oncogénicos de conocida relación con la inflamación crónica (Ver el Capítulo de «Fisiopatología del cáncer» y el Apéndice correspondiente a «Inflamación y cáncer»).

### **Fisiopatología de los estados de isquemia y reperfusión intestinal<sup>1, 36</sup>**

Los órganos espláncnicos comprenden un 5% de la masa corporal total y, sin embargo, requieren para su funcionamiento normal un 25 % del gasto cardíaco total en reposo; esto ilustra las altas demandas metabólicas a las que están sometidos estos tejidos y la importancia de contar con un flujo adecuado de oxígeno. Por otra parte, el tronco celíaco y la arteria mesentérica superior son las ramas aórticas mayores en términos del flujo sanguíneo que ellas derivan, a lo que se suma el hecho de que el flujo portal es en sí mismo el doble del de ambas arterias mencionadas.

Desde el punto de vista fisiológico, una de las variables que más afecta el flujo sanguíneo y los gradientes de presión es el diámetro vascular, en relación directa con la resistencia vascular y a través de ésta, con el flujo y la presión. Las tres variables mencionadas se interrelacionan y regulan la perfusión tisular esplácnica. En el cuadro siguiente<sup>3</sup>, se ofrecen tres definiciones de interés y la fórmula que relaciona las variables implicadas.

En condiciones fisiológicas, mientras la presión se mantiene estable, la vasodilatación de la circulación de un territorio esplácnico significa una caída de la resistencia y, por lo tanto, el flujo hacia ese territorio aumenta. Bajo las mismas condiciones la vasoconstricción aumenta la resistencia y disminuye el flujo hacia ese territorio. Estos elementos hemodinámicos cobran suma importancia si se tiene en cuenta que los mecanismos de regulación del flujo a un territorio esplácnico a través de cambios en su resistencia son los principales mecanismos intervinientes en asegurar "el mejor flujo al territorio que más lo necesita"; además, estos fenómenos son regulados en por lo menos tres niveles, un nivel sistémico, un nivel tisular a nivel de arteriolas y vénulas, y un nivel local endotelial a través de mediadores locales, siendo este último mecanismo del máximo interés fisiológico por su

**Flujo sanguíneo**

(ml/min.): es el volumen de sangre que pasa a través de una sección transversal (área) de un vaso sanguíneo en la unidad de tiempo.

**Presión arterial**

(mm Hg): es la energía cinética residual en un punto en el flujo sanguíneo

**Resistencia**

(mm Hg X ml/min): es la pérdida de energía cinética debida a Fenómenos friccionales a medida que la sangre circula a lo largo de un vaso.

**Resistencia = ΔPresión/Flujo sanguíneo.**

interrelación con los fenómenos inflamatorios. Los reguladores más poderosos del diámetro vascular son el óxido nítrico y las endotelinas, ambos mediadores de vida media corta y partícipes en diversos mecanismos homeostáticos que, de desregularse, llevan a patología (Ver el Apéndice de Óxido nítrico en «Fisiopatología de los estados inflamatorios»).

Las arteriolas son básicamente reguladores de resistencia y su músculo liso está permanentemente regulado por mediadores. Los capilares son, en general, regiones de intercambio constituidas por células ultradelgadas. La regulación se hace a través de los esfínteres precapilares. Cuando el metabolismo celular se incrementa, en general los esfínteres precapilares se relajan. La importancia fisiopatológica reside en que en situaciones de injuria estos esfínteres pueden contraerse, cerrar el acceso al capilar y abrir en su lugar zonas de puentes arteriolo-venosos. Las vénulas, en general, son sistemas de capacitancia y contienen gran parte del volumen esplácnico.

En el intestino, la organización de la circulación se puede homologar a una combinación de circuitos en serie y paralelo. La sangre que entra al sistema puede ingresar a uno de dos circuitos, los capilares del lecho muscular o los capilares de la mucosa. Esta combinación de circuitos se encuentra en paralelo. Por otra parte, la sangre que entra a la mucosa lo hace primero a través del circuito de la submucosa y luego a través del circuito mucoso propiamente dicho. Esta circulación se encuentra entonces en serie. Las consecuencias

de esta organización son claves para entender la fisiopatología de los diversos fenómenos de isquemia. Dado que el sistema muscular y mucoso están en paralelo, sus alteraciones individuales no influyen en el otro; por otra parte, si se contraen las arteriolas de la submucosa, ambos circuitos, el mucoso y el submucoso, se encuentran afectados.

La regulación del flujo esplácnico y por ende sus alteraciones se encuentran compartimentadas en cinco niveles: 1) Nivel sistémico dependiente de factores cardiovasculares; 2) Nivel sistémico dependiente de factores humorales; 3) Nivel vascular intrínseco; 4) Nivel vascular local dependiente de cambios metabólicos en el medio ambiente; y 5) Nivel de regulación nerviosa autonómica.

**Nivel 1:** la regulación a este nivel se efectúa a través de dos variables principales, el volumen minuto y la presión arterial. Cualquier desnivel en una de estas variables deberá ser compensado por la otra; de no ser así se estará frente a una alteración en la perfusión esplácnica. Esta situación es habitual en los estados hemorrágicos descompensados y en las sobrecargas de volumen con insuficiencia cardíaca. También en la sepsis el predominio de la vasodilatación con una gran caída de la resistencia y la hipotensión asociada, además de la presencia de factores depresores del miocardio, traen como consecuencia una inadecuada perfusión esplácnica.

**Nivel 2:** la presencia continua de sustancias vasopresoras disminuye el flujo esplácnico. Esta situación es característica de la sobreranimación en las terapias intensivas posquirúrgicas y en las situaciones de estrés, como grandes quemaduras y sepsis.

**Nivel 3:** en este nivel de regulación local intervienen diferentes mecanismos, como la autorregulación de la presión de perfusión, el fenómeno de escape de las intervenciones vasoconstrictoras, la hiperemia reactiva y el fenómeno de contracorriente.

El fenómeno de autorregulación es la capacidad de una viscera de mantener una presión de perfusión estable a pesar de las grandes fluctuaciones en la presión arterial sistémica. El cerebro y el riñón son ejemplos típicos de esta autorregulación; sin embargo, el intestino tiene sus mecanismos, aunque menos efectivos que los de los órganos mencionados. El estómago, por su parte, carece de esta autorregulación y su presión de perfusión

está relacionada en forma directa con la presión arterial sistémica.

El fenómeno de escape y la hiperemia reactiva son los dos sistemas de control frente a vasoconstricciones sostenidas como la reanimación inapropiada o el predominio simpático. En el primer evento, luego de un inicio de vasoconstricción acompañante al cambio sistémico se produce una estabilización en el tono de las arteriolas, que se hacen independientes por un tiempo de los fenómenos sistémicos. En la hiperemia, luego de una vasoconstricción intensa, se observa una sobreperfusión compensadora. Este hecho cobra importancia en los fenómenos de isquemia y reperfusión que serán descriptos a continuación de esta sección.

En el caso de la contracorriente, esta queda explicada por la disposición anatómica de los elementos vasculares: las arteriolas y las vénulas en la vellosidad son sistemas de entrada y salida del flujo, pero están separadas por menos de 20 micrones, con lo cual favorecen fenómenos de contracorriente con la difusión de sustancias desde la arteriola a la vénula "puenteando" al capilar. El oxígeno exhibe esta característica, la cual cobra importancia en los fenómenos fisiopatológicos en los cuales se produce severa isquemia. En un inicio, la exageración del fenómeno de contracorriente favorece la perfusión de la mucosa; sin embargo, de perpetuarse este sistema se torna ineficiente por la situación de *shunt* A-V y la isquemia empeora, sobre todo en el borde apical del enterocito.

*Nivel 4:* durante la alimentación y digestión, se estimula la tasa metabólica de las células intestinales; ésto trae aparejado la necesidad de reclutar más capilares para soportar las necesidades incrementadas de oxígeno. Ante cualquier caída en la presión del oxígeno  $pO_2$ , se produce un estado de vasodilatación por relajación de los esfínteres precapilares; esto favorece en sus inicios la hiperemia compensadora.

Por otra parte, una exigencia de transporte activo de glucosa y aminoácidos por parte del enterocito incrementa el consumo de oxígeno y favorece la liberación local de mediadores vasodilatadores (adenosina y prostaglandinas). La caída de la  $pO_2$  local y los vasodilatadores reclutan más capilares, incrementan la oferta de  $O_2$  y, además, "lavan" los mediadores vasodilatadores. Este sistema de retroalimentación negativa es suma-

mente eficaz a nivel local, pero se torna inefectivo cuando se encuentra alterado por vasodilatadores resultantes de una sepsis continuada. En estos casos, la hiperemia no solo no compensa sino que incrementa la mala perfusión.

*Nivel 5:* el sistema nervioso influye en la perfusión esplácnica a través de factores sistémicos y locales. A nivel sistémico, el efecto es sobre el sistema cardiovascular y el nivel 1 de regulación; a nivel local, el efecto es, por un lado, sobre el peristaltismo y la actividad metabólica y, por otro, sobre el músculo liso del sistema arterial.

### Isquemia intestinal

La isquemia intestinal es la caída aguda o crónica de la presión de perfusión esplácnica local o total, a niveles insuficientes para mantener un adecuado balance entre las necesidades metabólicas y la entrega de oxígeno.

A nivel fisiopatológico y clínico, la isquemia atraviesa tres etapas en las cuales con cada alteración local se corresponde un correlato clínico. En la situación aguda, al comienzo se ponen en marcha los mecanismos compensadores y, si bien no hay daño irreversible, se liberan localmente mediadores que correlacionan con la manifestación clínica del dolor inicial. A medida que los mecanismos compensadores se tornan insuficientes o se distorsiona la respuesta, se produce la alteración de las zonas distales metabólicamente más activas, se denuda la mucosa, se exponen los capilares y se produce la pérdida sanguínea; esto es evidenciado endoscópicamente como ulceraciones mucosas y clínicamente, como enteroragia. Acompañan a estos fenómenos el pasaje inadecuado de antígenos a la submucosa con la consiguiente activación leucocitaria y el daño local por fenómenos inflamatorios (Ver «Fisiopatología de la injuria de las mucosas»). El punto final e irreversible es la necrosis con infarto con su correlato clínico de presencia de aire y edema en la pared intestinal, perforación, peritonitis y sepsis. En el caso de los fenómenos isquémicos crónicos, el daño se detiene en la inflamación local, pero la remodelación subsiguiente se efectúa a partir de la deposición de colágeno con la consiguiente fibrosis e insuficiencia intestinal. Esto último es más común en la isquemia colónica.

A nivel bioquímico, luego de un período variable de isquemia, se produce un viraje hacia el

metabolismo anaerobio en la vellosidad. Como consecuencia de esto, el ATP se degrada en adenosina, la cual entra en la vía de la hipoxantina. Por otra parte, durante los fenómenos isquémicos se acumula xantino oxidasa, una enzima implicada en la reacción de la hipoxantina con el oxígeno, lo que resulta en la producción de radicales superóxido y peróxido. Este mecanismo cobra importancia, como se verá a continuación, en los fenómenos de isquemia y reperusión.

La reperusión intestinal luego de un período de isquemia es común en situaciones clínicas tales como el "shock" hemorrágico, cirugía vascular, isquemia mesentérica y trasplante de intestino delgado. La disminución del flujo sanguíneo produce la necrosis de la mucosa intestinal a nivel de los extremos de las vellosidades. La reperusión tras un episodio isquémico libera radicales libres del oxígeno que pueden acrecentar la extensión de la necrosis de la mucosa, comprometiendo aún más la capacidad de absorber líquido y permitiendo el pasaje hacia la luz de líquido intersticial y proteínas plasmáticas. La disrupción de la membrana de la mucosa favorece la traslocación bacteriana y permite la absorción de toxinas bacterianas y productos tóxicos intraluminales, como consecuencia de una pérdida de la función mecánica de barrera de la mucosa intestinal. En estas condiciones, se ha detectado una respuesta inflamatoria descontrolada que puede desencadenar falla multiorgánica, inmunosupresión sistémica y sepsis.

Existen evidencias sobre la contribución de los leucocitos a los efectos deletéreos de la isquemia y reperusión intestinal más allá de la pared intestinal, especialmente en el hígado y los pulmones. Las alteraciones hepáticas propias de la I-RI, como alteración del estado redox mitocondrial, extravasación de albúmina y reducción del flujo biliar, son significativamente reducidas en ratas neutropénicas. Un evento clave en la producción del daño hepático por I-RI es la adhesión leucocitaria al endotelio capilar. La acumulación de neutrófilos en el hígado luego de I-RI y la producción de estrés oxidativo en la proximidad de los sinusoides no perfundidos, especialmente en la región pericentral, requiere de las moléculas de adhesión ICAM-1, CD11/CD18 y P-selectina, tal como lo demuestran los estudios en ratones deficientes en estas moléculas y el bloqueo de la leucostasis hepática y el

estrés hipóxico con anticuerpos monoclonales dirigidos contra ICAM-1, CD11/CD18.

A nivel pulmonar, en el modelo I-RI se ha demostrado una disfunción microvascular pulmonar y aumento de la infiltración leucocitaria, la cual es también atenuada por AcMo dirigidos contra las moléculas de adhesión CD11/CD18 en leucocitos o ICAM-1 en células endoteliales.

A nivel de la inmunidad sistémica y como consecuencia directa de la activación local leucocitaria, se observa una inmunosupresión prolongada como consecuencia de fenómenos apoptóticos en los leucocitos periféricos de bazo y timo. Este fenómeno, que podría ser parte de una respuesta antiinflamatoria sistémica, cobra importancia por cuanto la delección de linfocitos respondedores a nivel mucoso torna inefectivos los mecanismos descriptos previamente de regulación local mucosa de la respuesta inmune, tomando inadecuados tanto los mecanismos de tolerancia como los de respuesta frente a agresiones externas. El pasaje de moléculas normalmente controladas, como los LPS (Ver el apartado siguiente), asociado a la inmunodepresión en timo, bazo, ganglios linfáticos y circulación periférica hace totalmente vulnerable, aun frente a pequeños estímulos, a un huésped que está saliendo en general de un período de injuria sistémica. Son comunes las situaciones postoperatorias de sepsis «sin germen» demostrable en un paciente que aparentemente estaba saliendo de la situación crítica. Es probable que los mecanismos pro-apoptóticos, entre otros que requieren días desde su disparo debido a su naturaleza activa de síntesis proteica, estén comenzando a expresarse luego de un período de aparente mejoría.

### **Fisiopatología molecular de la sepsis asociada a la permeabilidad intestinal<sup>37-41</sup>**

La endotoxina (LPS) lipopolisacárido asociada a la pared de las bacterias Gram (-) y presente en grandes cantidades en la luz intestinal y, en condiciones fisiopatológicas, en el torrente sanguíneo como consecuencia de un aumento de permeabilidad de la barrera mucosa, juega un papel fundamental en los estados de "shock" endotóxico y sepsis.

El componente del LPS asociado a los efectos deletéreos es el componente lipídico denominado

lipido A. El LPS interacciona con el receptor CD14 presente en macrófagos, monocitos y neutrófilos (Figura 3). Por otra parte, la interacción de LPS con CD14 se ve facilitada por una proteína hepática, la proteína ligadora de LPS (LBP) a través de su unión, afectando el aclaramiento de LPS. El endotelio, uno de los principales blancos de la endotoxina, no expresa CD14; sin embargo, la interacción ocurre a través de una forma soluble de CD14, la que forma un complejo con LPS-LBP. sCD14-LPS-LBP interacciona con los tejidos CD14(-). En bajas dosis de LPS, ésta es capaz de activar a los leucocitos a través de la vía CD14 descripta; sin embargo, en grandes dosis LPS puede activar a dichas células en una manera CD14 independiente. El resultado de la interacción de LPS con los leucocitos es la liberación de citoquinas pro-inflamatorias (Ver el Apéndice de Citoquinas). El mecanismo de la señal de LPS sobre el núcleo celular no se conoce completamente; no obstante, se sabe que intervienen varios factores transcripcionales como NFkB y NF-IL-6, entre otros. Además de la liberación de citoquinas, la célula activada transcribe genes para moléculas de adhesión y la enzima sintetizadora de óxido nítrico, la NO sintetasa.

La respuesta fisiopatológica sistémica se observa en prácticamente todos los parénquimas, siendo relevante el fallo circulatorio, la injuria inflamatoria debida a la activación local leucocitaria y la activación de la coagulación.

### Barrera intestinal

Dado lo extenso de la superficie mucosa intestinal, es de fundamental importancia contar con un sistema efectivo y aun redundante de defensa y tratamiento adecuado de los componentes de la luz intestinal, máxime teniendo en cuenta que muchos de los productos de esta luz son potencialmente tóxicos *per se* (bacterias, toxinas diversas, virus, hongos) y por su acción indirecta como alérgenos (antígenos alimentarios).

El concepto de barrera intestinal comprende dos componentes:

1) un componente inespecífico mecánico y funcional, consistente en el tejido epitelial (enterocito) con sus uniones intercelulares, principalmente uniones estrechas y la capa de mucus secretado con capacidad de aislamiento mecánico (cobertura mucosa), eléctrico (polaridad negativa), químico

(glicoproteínas con capacidad de unión a diversos productos y a microorganismos) e inmunológico (inmunoglobulinas secretadas en la luz). Completan el sistema inespecífico las bacterias de la flora normal, en general anaerobias.

2) Un componente específico de la barrera intestinal o componente inmunológico que está constituido por el sistema linfóide asociado al intestino (GALT), formado por los linfocitos intraepiteliales, los linfocitos de la lámina propia y las placas de Peyer. Los nódulos linfáticos mesentéricos no forman parte estructural de la barrera; sin embargo, con los linfocitos de la mucosa constituyen un componente funcional en continuidad.

En contacto con la superficie de las placas de Peyer y en continuidad con las células epiteliales, se encuentran células especializadas en captar antígenos y efectuar una presentación no clásica. Estas células, denominadas células M, son consideradas enterocitos diferenciados y, a pesar de no estar claro su rol en el procesamiento antigénico, su capacidad fagocítica asociada a la continuidad con las células presentadoras profesionales (APCs) de las placas de Peyer, hacen pensar en algún tipo de procesamiento diferencial.

Una de las actividades más importantes de los componentes de la barrera intestinal antes descriptos es evitar el pasaje de las bacterias hacia la circulación general. El concepto de translocación bacteriana implica el pasaje de bacterias vivas o muertas y sus productos derivados, como endo o exotoxinas, desde el lumen intestinal a sitios extraintestinales estériles. Desde el punto de vista clínico y de la fisiología humana, el concepto sigue hoy en día en discusión en cuanto a sus significado fisiopatológico. Si bien se exige que para hablar de translocación se tengan evidencias histológicas o microbiológicas de la presencia de bacterias en los ganglios mesentéricos y en las circulaciones portal y sistémica, y es sabido que en situaciones quirúrgicas y de estrés esto ocurre, no está claro el papel fisiopatológico de esta situación, siendo aún negada por unos y considerada fisiológica por otros. Se arguye el que tal vez podría tratarse de un mecanismo fisiológico de habituación a algunos antígenos.

La presencia de anticuerpos naturales que reaccionan con epitopes de galactosa es explicada en el ser humano (no existen anticuerpos de este tipo en otras especies a no ser los monos antropoides) como consecuencia de un bombardeo

continuo con bacterias Gram (-) y sus productos de degradación, los que habitualmente pasarían la barrera frente a mínimos cambios, no necesariamente con significado clínico.

Por otra parte, es bien sabido que ante situaciones mínimas de estrés aumenta la permeabilidad de la barrera mucosa y existe cierto grado de correlación con la presencia de endotoxinas en sangre (Ver efectos sistémicos de las alteraciones de la barrera mucosa intestinal).

Por lo anteriormente descripto y más allá de las incógnitas aún por develar, queda claro que el conocimiento de la unidad funcional «barrera mucosa intestinal» es fundamental para comprender fisiopatológicamente diversas injurias asociadas a la cirugía y los estados peri quirúrgicos como la sepsis, el trauma y la recuperación postoperatoria luego de grandes cirugías.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. American gastroenterological association medical position statement: *guidelines on intestinal ischemia*. Gastroenterology, 2000. 118(5): 951-4.
2. Bajaj-Elliott, M., et al., *Upregulation of keratinocyte growth factor during T-cell immunity in the gut mucosa*. Ann N Y Acad Sci, 1998, 859: 184-7.
3. Brandt, L.J. and S.J. Boley, *AGA technical review on intestinal ischemia*. Gastroenterology, 2000. 118(5): 954-68.
4. Brandtzaeg, P., et al., *Regional specialization in the mucosal immune system: what happens in the microcompartments?* Immunol Today, 1999. 20(3): 141-51.
5. Brandtzaeg, P., I.N. Farstad, and G. Haraldsen, *Regional specialization in the mucosal immune system: primed cells do not always home along the same track*. Immunol Today, 1999. 20(6): 267-77.
6. Furrie, E., M. Turner, and S. Strobel, *Evidence of a direct role for mucosal immune cells in the induction of oral tolerance*. Adv Exp Med Biol, 1995. 8: 1235-8.
7. Groux, H. and F. Powrie, *Regulatory T cells and inflammatory bowel disease*. Immunol Today, 1999. 20(10): 442-5.
8. Groux, H.: *A CD4+ T-cell subset inhibits antigen-specific T-cell responses and prevents colitis*. Nature, 1997. 389(6652): 737-42.
9. Hershberg, R.M. and L.F. Mayer, *Antigen processing and presentation by intestinal epithelial cells - polarity and complexity*. Immunol Today, 2000. 21(3): 123-8.
10. Ikeda, H.: *Apoptosis is a major mode of cell death caused by ischaemia and ischaemia/reperfusion injury to the rat intestinal epithelium*. Gut, 1998. 42(4): 530-7.
11. Karlma, R.: *The molecular pathogenesis of endotoxin shock and organ failure*. Mol Med Today, 1999. 5(3): 123-32.
12. Koksoy, C.: *Effects of intestinal ischemia-reperfusion on major conduit arteries*. J Invest Surg, 2000. 13(1): 35-43.
13. MacDonald, T.T. and S.L. Pender, *Lamina propria T cells*. Chem Immunol, 1998. 71: 103-17. (Resumen)
14. MacDonald, T.T. and S.L. Pender, *Proteolytic enzymes in inflammatory bowel disease*. Inflamm Bowel Dis, 1998. 4(2): 157-64.
15. Mongini, C.: *Apoptosis in gut-associated lymphoid tissue: a response to injury or a physiologic mechanism?* Transplant Proc, 1998. 30(6): 2673-6.
16. Noda, T.: *Programmed cell death induced by ischemia-reperfusion in rat intestinal mucosa*. Am J Physiol, 1998. 274(2 Pt 1): G270-6.
17. Pender, S.L.: *A major role for matrix metalloproteinases in T cell injury in the gut*. J Immunol, 1997. 158(4): 1582-90.
18. Pender, S.L.: *A p55 TNF receptor immunoadhesin prevents T cell-mediated intestinal injury by inhibiting matrix metalloproteinase production*. J Immunol, 1998. 160(8): 4098-103.
19. Pender, S.L.: *Proteolytic degradation of intestinal mucosal extracellular matrix after lamina propria T cell activation*. Gut, 1996. 39(2): 284-90.
20. Pender, S.L.: *Suppression of T cell-mediated injury in human gut by interleukin 10: role of matrix metalloproteinases*. Gastroenterology, 1998. 115(3): 573-83.
21. Schwarz, B.: *[Intestinal ischemic reperfusion syndrome: pathophysiology, clinical significance, therapy]*. Wien Klin Wochenschr, 1999. 111(14): 539-48. (Resumen)
22. Stechmiller, J.K., D. Treloar, and N. Allen, *Gut dysfunction in critically ill patients: a review of the literature*. Am J Crit Care, 1997. 6(3): 204-9.
23. Strobel, S., et al., *Immunological responses to fed protein antigens in mice. II. Oral tolerance for CMI is due to activation of cyclophosphamide-sensitive cells by gut-processed antigen*. Immunology, 1983. 49(3): 451-6.
24. Strobel, S. and A. Ferguson, *Immune responses to fed protein antigens in mice. 3. Systemic tolerance or priming is related to age at which antigen is first encountered*. Pediatr Res, 1984. 18(7): 588-94.
25. Strobel, S., A.M. Mowat, and A. Ferguson, *Prevention of oral tolerance induction to ovalbumin and enhanced antigen presentation during a graft-versus-host reaction in mice*. Immunology, 1985. 56(1): 57-64.
26. Strobel, S. and A. Ferguson, *Oral tolerance-induction and modulation*. Klin Padiatr, 1985. 197(4): 297-301.
27. Strobel, S. and A. Ferguson, *Modulation of intestinal and systemic immune responses to a fed protein antigen, in mice*. Gut, 1986. 27(7): 829-37.
28. Strobel, S. and A. Ferguson, *Induction of oral tolerance, in mice, to gum arabic*. Food Addit

- Contam, 1986. 3(1): 43-6. (Resumen)
29. Strobel, S., *Immunologically mediated damage to the intestinal mucosa*. Acta Paediatr Scand Suppl, 1990. 365: 46-57. (Resumen)
  30. Strobel, S., *Dietary manipulation and induction of tolerance*. J Pediatr, 1992. 121(5 Pt 2): S74-9.
  31. Strobel, S., *Mechanisms of mucosal immunology and gastrointestinal damage*. Pediatr Allergy Immunol, 1993. 4(3): 25-32.
  32. Strobel, S., *Oral tolerance: 'of mice and men'*. Acta Paediatr Jpn, 1995. 37(2): 133-40.
  33. Strobel, S., *Mechanisms in adverse reactions to food. Mechanisms of tolerance and sensitization in the intestine and other organs of the body*. Allergy, 1995. 50(20): 18-25.
  34. Strobel, S., *Neonatal oral tolerance*. Ann N Y Acad Sci, 1996. 778: p. 88-102.
  35. Strobel, S. and A.M. Mowat, *Immune responses to dietary antigens: oral tolerance*. Immunol Today, 1998. 19(4): 173-81.
  36. Thompson, J.S., L.E. Bragg, and W.W. West, *Serum enzyme levels during intestinal ischemia*. Ann Surg, 1990. 211(3): 369-73.
  37. Thompson, J.S., *The intestinal response to critical illness*. Am J Gastroenterol, 1995. 90(2): 190-200.
  38. Vejchapipat, P., et al., *Intestinal metabolism after ischemia-reperfusion*. J Pediatr Surg, 2000. 35(5): 759-64.
  39. Ward, D.T.: *Sustained nitric oxide production via L-arginine administration ameliorates effects of intestinal ischemia-reperfusion*. J Surg Res, 2000. 89(1): 13-9.

## PROCESOS INFLAMATORIOS DEL INTESTINO DELGADO Y COLON

Guillermo Ojea Quintana.

### INTRODUCCIÓN

La inflamación intestinal causada por la acción de uno o varios agentes (infección, isquemia, radiación, toxinas, etc.), puede provocar a nivel molecular y celular una alteración de las membranas (epitelio intestinal - endotelio vascular). Este fenómeno se desarrolla y amplifica por la activación del sistema inmune y la liberación de mediadores, y su evolutividad estaría condicionada por el agente causal, factores ambientales y genéticos.

A continuación, serán desarrolladas las teorías mas aceptadas sobre la fisiopatología de las enfermedades quirúrgicas mas frecuentes del tubo digestivo, en las cuales el componente inflamatorio es el principal rasgo distintivo.

Los mecanismos fisiológicos y fisiopatológicos involucrados en la respuesta inflamatoria en general son tratadas en el capítulo correspondiente.

### Apendicitis

Clásicamente, se ha atribuido el desarrollo de la apendicitis a la obstrucción de la luz del apéndice cecal por un fecalito<sup>71</sup>, parásito<sup>72</sup> o cuerpo extraño<sup>73</sup>. De acuerdo con esta teoría, la secreción producida por la mucosa del apéndice se acumularía dentro de su luz, provocando el aumento de la presión intraluminal, que cuando excede a la presión venosa, colapsa a la microcirculación y genera hipoxia tisular. Por tal motivo, la mucosa apendicular se torna isquémica, lo que permite que a través de ella se produzca la invasión de la pared del órgano por bacterias y endotoxinas. La infección así desarrollada provoca más edema, isquemia y trombosis intramural, elementos que contribuyen al desarrollo de la gangrena y perforación apendicular.

El hecho de que aproximadamente un tercio de las apendicitis no presentan obstrucción de la luz apendicular, sugeriría un mecanismo distinto en su desarrollo. Publicaciones basadas en estudios epidemiológicos demuestran que la apendicitis se produce en forma epidémica y en grupos poblacionales con cierta afinidad temporo-espacial<sup>74</sup>. Esto aportaría sostén a la hipótesis de una etiología infecciosa de esta afección, la cual estaría, probablemente, provocada por un germen con capacidad suficiente como para iniciar por sí mismo la respuesta inflamatoria.

Estudios llevados a cabo en animales de experimentación<sup>75</sup> y en el hombre<sup>76</sup> demuestran que en la apendicitis focal hay una infiltración selectiva de la lámina propia de la mucosa apendicular por linfocitos y células plasmáticas. Esto ha sido interpretado como una respuesta inmune específica a ciertos antígenos endoluminales, bacterianos o provenientes de la dieta, y que aún no han sido identificados.

### Diverticulitis

Esta complicación inflamatoria de la enfermedad diverticular habitualmente se inicia en un solo divertículo, localizado preferentemente en el colon sigmoide<sup>45</sup>.

La inflamación del divertículo comenzaría cuando la desecación de la materia fecal dentro del saco diverticular forma un fecalito que, al no poder ser eliminado a través del ostium, provoca la injuria traumática de la mucosa, poniendo en contacto el contenido séptico del divertículo con los tejidos circundantes, habitualmente grasa pericólica<sup>43</sup>.

Se ha especulado que la obstrucción del cuello diverticular provocaría la distensión del saco, debido al aumento de la secreción y proliferación bacteriana dentro del mismo<sup>72</sup>, lo que podría generar compromiso vascular y perforación de la pared<sup>18</sup>. Un trabajo reciente ha demostrado que el estasis bacteriano en un reservorio ciego, como es un divertículo obstruido, determina la activación de mecanismos conducentes a la infiltración del mismo por células inflamatorias que podrían alterar la integridad de la mucosa diverticular<sup>95</sup>.

También ha sido comunicado que el brusco aumento de la presión intracolónica transmitido al interior del divertículo podría ser la causa de una perforación microscópica o, más probablemente, macroscópica de la pared del divertículo<sup>20</sup>.

Cualquiera sea la causa de la ruptura de la mucosa, la materia fecal escapa desde el saco diverticular pudiendo provocar una peritonitis fecal si se vierte en la cavidad abdominal, o como ocurre más frecuentemente, pudiendo contaminar la grasa pericólica.

La gravedad del proceso inflamatorio dependerá del volumen del inóculo y de la capacidad del huésped para limitar la infección. Por lo general, la contaminación es mínima y limitada a los tejidos adyacentes al divertículo, pero puede diseminarse por la grasa pericólica o el mesocolon, adoptando una forma flemosa, o evolucionar como un absceso pericólico<sup>43</sup>. Estos abscesos pueden abrirse secundariamente en la cavidad peritoneal libre, originando una peritonitis, o en un órgano vecino, creando las condiciones para la formación de una fístula<sup>45, 19</sup>.

Los episodios inflamatorios repetidos o el desarrollo de un flemón extenso dejan como secuela una fibrosis pericolónica capaz de generar una estenosis, la cual puede verse incrementada como consecuencia de las alteraciones degenerativas parietales propias de la enfermedad diverticular.

### **Lesiones radiantes intestinales**

Los rayos-X y Gamma producen la ionización de los tejidos, es decir, la producción de átomos o

moléculas con una carga eléctrica suficiente como para provocar injuria celular. La extensión de la lesión intestinal depende de la dosis total, fraccionamiento, tamaño del campo a irradiar y tipo de radiación (Rayos X- radiaciones gamma, neutrones y protones)<sup>13</sup>.

La acción radiante se manifiesta sobre el ADN presente en el núcleo celular y las membranas celulares<sup>27</sup>. El momento del ciclo celular en que la célula tiene más radiosensibilidad es durante el período G2 y el de mitosis (Figura 1), motivo por el cual las líneas celulares con rápida multiplicación son las más afectadas<sup>24</sup>. Tal es el caso de las células de las criptas, en las que su injuria es responsable de la toxicidad actínica aguda. Por el contrario, la lesión de células de menor poder de replicación, como las células del tejido conectivo y endoteliales, participa en los cambios observados en la toxicidad crónica<sup>19</sup>. En ambos casos la presencia de drogas quimioterápicas y la oxigenación de los tejidos pueden potenciar la acción de la radiación, posiblemente por el incremento de radicales libres de oxígeno en los tejidos<sup>1</sup>.

### *Respuesta de los tejidos a la acción radiante*

Estudios experimentales confirman que la radiación produce una toxicidad celular progresiva, que alcanza su pico máximo entre las 24 a 72 hs<sup>15</sup>. Pocas horas después de la exposición radiante, se observa una disminución de la velocidad de los leucocitos e incremento de su adhesividad, como resultado del aumento de la expresión de integrinas leucocitarias y moléculas de adhesión endotelial<sup>14, 28, 32</sup>. Este proceso provoca la migración de los leucocitos a través del endotelio, aumentando su permeabilidad. Esta afectación de la permeabilidad lleva a la extravasación de líquido del compartimiento vascular al intersticial, y de allí a la luz intestinal, a través de la mucosa comprometida, provocando la diarrea y el edema que se observan durante la etapa aguda de la terapia radiante<sup>32</sup>.

El aumento de la permeabilidad vascular favorece el pasaje y depósito de proteínas<sup>37</sup> en el intersticio y paredes de los vasos, que posteriormente serán reemplazadas por fibras colágenas, responsables de la fibrosis característica de la etapa crónica de la injuria radiante<sup>32</sup>.

Los cambios histológicos más característicos de esta etapa son: la endoarteritis obliterante, la

fibrosis submucosa y edema, la ectasia linfática y la anormalidad fibroblástica<sup>32</sup>.

La endoarteritis obliterante provocada por la hialinización de las paredes arteriales y la formación de trombos intravasculares, conduce a la isquemia y necrosis de la mucosa, que provocan la aparición de úlceras responsables de la hemorragia<sup>17</sup>. Finalmente, la progresión de las lesiones termina comprometiendo la totalidad de la pared del órgano, lo que acrecienta el daño y contribuye al desarrollo de estenosis y fístulas<sup>4</sup>.

Las alteraciones de la motilidad intestinal, provocadas por la acción de las radiaciones ionizantes son tratadas en el capítulo "Trastornos motores intestinales".

### Enfermedad inflamatoria intestinal

A pesar de los recientes progresos en el campo de la genética e inmunología, la etiología y gran parte de los mecanismos fisiopatológicos involucrados en el desarrollo de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) permanecen sin ser aclarados.

A continuación, serán expuestos los factores considerados más importantes para el análisis y comprensión de la fisiopatología de esta compleja enfermedad.

#### A) Factores genéticos

Se acepta que la EII se desarrolla en pacientes genéticamente susceptibles, y como resultado de la interacción entre estímulos antigénicos ambientales, presumiblemente infecciosos, y células del sistema inmune<sup>67</sup>. La elevada prevalencia de la enfermedad observada en mellizos monocigotas, frente a los heterocigotas<sup>61</sup>, el aumento de casi 10 veces la incidencia de la enfermedad en los familiares de primer grado de pacientes portadores de EII<sup>61</sup> y la diferente prevalencia e incidencia de la enfermedad en variados grupos étnicos<sup>12</sup>, parecerían demostrarlo. La identificación, en dos familias con numerosos miembros afectados por Enfermedad de Crohn, de un locus de susceptibilidad en el cromosoma 16<sup>31</sup> y la comunicada por un grupo británico, que relaciona la EII con los cromosomas 3, 7 y 12, reafirman el concepto de un factor genético, presumiblemente hereditario<sup>70</sup>. Sin embargo, estas evidencias no resultan concluyentes y, como afirman algunos autores<sup>18, 28</sup>, la transmisión podría deberse a una compleja vía no mendeliana.

Las alteraciones de los genes que codifican las inmunoglobulinas que intervienen en el mecanismo de la inflamación han sido estudiadas<sup>62</sup>. Algunos investigadores encontraron variaciones alélicas en los genes del HLA de pacientes portadores de Colitis Ulcerosa (CU) y Enfermedad de Crohn (EC) que permiten, en el campo de la genética, separar ambas enfermedades<sup>76</sup> y predecir su curso (21). Sin embargo, otros no han podido demostrar en forma fehaciente la participación del HLA en la EC<sup>49, 68</sup>.

#### B) Agentes infecciosos

El hallazgo del *Helicobacter Pylori* como agente responsable de diversas afecciones gástricas ha renovado el interés en la búsqueda de un agente infeccioso específico de la EII.

La presencia de antígenos contra *Listeria Monocitogenes* en macrófagos, úlceras, fístulas, lámina propia y ganglios linfáticos en el 75 % de los pacientes con EC<sup>41</sup> sugiere una relación causal. No obstante, estas observaciones deben ser aceptadas con cautela debido a que este germen suele ser un contaminante habitual del intestino<sup>68</sup>.

Se ha señalado que la *Micobacteria Paratuberculosis*, que es el agente etiológico de la enterocolitis granulomatosa de los rumiantes (Enfermedad de Johne), podría ser la causa de la EC debido a la similitud histopatológica que guardan ambas patologías. Este germen ha sido aislado en pacientes con EC<sup>10</sup>, y también se ha observado su presencia por medio de técnicas de PCR (*Polymerase Chain Reaction*)<sup>46, 61</sup>. La baja incidencia de infección encontrada en muestras de tejidos de pacientes con CU y diverticulitis reafirma el hecho de que no se trataría de una infección oportunista<sup>61</sup>. A pesar de esta evidencia, el exacto rol patogénico de este agente no ha sido totalmente aclarado.

Wakefield y cols.<sup>62</sup> observaron una serie de eventos patogénicos en la EC, caracterizados por injuria vascular y arteritis focal con depósitos de fibrina, seguida de oclusión arterial e infarto. Estos mismos autores también demostraron, por medio de reconstrucciones tridimensionales, la íntima relación de los granulomas con los vasos afectados, cuya pared sería el foco de la respuesta inflamatoria. Se ha sugerido que este fenómeno sería provocado por una infección endotelial persistente del virus del sarampión<sup>83</sup>, y la inflamación, la consecuencia de la pérdida de la tolerancia inmunológica<sup>84</sup>. Thompson y cols.<sup>77</sup> observaron que

la exposición temprana a virus vivos de sarampión constituiría un factor de riesgo en el desarrollo de EI. La existencia de un componente vascular en la patogénesis de la EC es un hecho demostrable, pero atribuir esta causa al virus del Sarampión es más difícil de verificar<sup>19</sup>.

### C) Flora intestinal y éstasis bacteriano

Las bacterias y sus productos de degradación dentro de la luz intestinal (cuadro 1) cumplirían un importante rol en la etiología o patogénesis de la EI y sus manifestaciones extraintestinales<sup>8, 41, 64, 65</sup>. Su importancia se pone de manifiesto en estudios realizados en modelos de ratas transgénicas, que no desarrollan colitis cuando son alimentadas en un medio libre de gérmenes<sup>66, 75</sup>.

La entrada de los antígenos se produce normalmente a través de las células M, y provoca una respuesta inmune controlada (Figura 2A). El aumento de la permeabilidad de la mucosa permite el ingreso de polímeros de la pared bacteriana u otros antígenos (Figura 2B), favoreciendo la exagerada y constante exposición del sistema inmune subepitelial a la acción antigénica; esto podría ser la causa de la inflamación crónica. Por último, el

ingreso de productos antigénicos, o aún bacterias completas, podría producirse a través de úlceras (Figura 2C) con capacidad para translocar hacia los linfáticos y la circulación portal<sup>66</sup>. Por inmunocitoquímica, han sido aislados antígenos de *E. Coli* y *Streptococos* en macrófagos y células gigantes adyacentes a úlceras mucosas y fístulas en EC<sup>42</sup> y CU (50), sugiriendo, en el primer caso, que los granulomas serían el resultado del procesamiento inmunológico de los antígenos bacterianos, luego del pasaje a través de una mucosa comprometida<sup>8</sup>. Estudios realizados en líneas celulares colónicas humanas demuestran que la invasión de la mucosa por parte de bacterias autóctonas o de sus polímeros induce la secreción de IL-1, IL-8 y TNF- $\alpha$ , con capacidad para el reclutamiento de neutrófilos y formación de abscesos crípticos<sup>19, 33, 34</sup>.

La inoculación de Pg - Ps de estreptococos grupo A en la subserosa del intestino de animales susceptibles, provoca una enterocolitis granulomatosa similar a la EC<sup>44, 63</sup>. Mediante anticuerpos monoclonales, han sido detectados complejos de Pg - Ps en la pared intestinal de pacientes portadores de EC, por lo que, probablemente, este polímero sea capaz de iniciar o perpetuar la inflamación en pacientes con una respuesta inmunológica exagerada<sup>36</sup>. La capacidad de acumularse en el sistema retículoendotelial y en el hígado permitiría que su posterior liberación reactivara procesos de artritis<sup>60</sup>.

En modelos experimentales, se ha observado que el éstasis intestinal provoca un aumento en la expresión de las moléculas de adhesión endotelial (ICAM-1), con un incremento del reclutamiento de neutrófilos; pero esta respuesta se ve disminuida con el uso de antibióticos o por maniobras que alivien el éstasis<sup>36</sup>. Esta situación es clínicamente comprobable en el hecho de que pacientes con resecciones ileales y excluidos por medio de una ileostomía, no desarrollan recurrencia hasta la restitución del tránsito. También se ha comprobado que la infusión de contenido intestinal autólogo en sectores excluidos normales de pacientes con EC puede inducir inflamación<sup>11</sup>. Una situación similar sería la observada en la inflamación del reservorio ileal (Ver "Inflamación del reservorio ileal").

El esquema propuesto por RB Sartor<sup>68</sup> resume el probable mecanismo de la inflamación de acuerdo con factores ambientales y con la diferente susceptibilidad genética (Figura 3).

## CUADRO 1

### Constituyentes bacterianos pro-inflamatorios

**N-Formyl-metionyl-leucyl-fenilamina (FMLP):** potente activador de neutrófilos. Induce adhesión, producción de superóxido y secreción de leucotrieno B<sub>4</sub>.

**Lipopolisacárido (LPS):** es el mayor componente de la membrana externa de las bacterias Gram-negativas. Provoca una rápida activación del complemento, liberación de citoquinas e interviene en la síntesis de factores procoagulantes tisulares.

**Peptidoglycan-polisacárido (Pg-Ps):** polímero que forma parte de la pared de bacterias Gram-negativas y Gram-positivas. Actúa en la activación de macrófagos que liberan citoquinas, enzimas lisosomales, y radicales libres de oxígeno. También favorece el aumento de la permeabilidad vascular.

*El efecto de estos productos puede potenciarse en forma sinérgica*

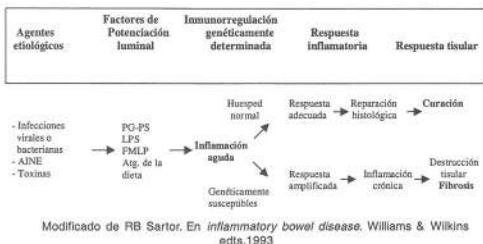


FIGURA 3

Interacción de factores ambientales y susceptibilidad genética: cadena de eventos

#### D) Permeabilidad de la mucosa

La permeabilidad intestinal puede incrementarse por la acción de ciertos nutrientes<sup>3</sup>, por alcohol, drogas antiinflamatorias no esteroideas, infecciones virales e inflamación intestinal<sup>28, 42, 63</sup>. En pacientes con EC, se ha observado un aumento de la permeabilidad intestinal, y se ha sugerido que este hecho desencadenaría un estado de inflamación crónica al exponer en forma constante el sistema inmune sub-epitelial a la acción de bacterias, sus productos de degradación y antígenos de la dieta<sup>48, 55, 76</sup>.

Hollander y cols.<sup>29</sup> demostraron un aumento de la permeabilidad intestinal en pacientes con la enfermedad inactiva y en dos tercios de sus parientes, sugiriendo algún tipo de predisposición genética. Sin embargo, estos hallazgos no han podido ser comprobados por otros autores<sup>30</sup>.

#### E) Factores inmunológicos

La hipótesis inmunológica propone que la EII sería el resultado de una respuesta anormal del sistema inmune a un estímulo antigénico habitual en pacientes susceptibles<sup>17</sup>. El desarrollo de enterocolitis en ratones a los que se modifica genéticamente su sistema inmunológico (*Knock-out*) aporta credibilidad a esta teoría<sup>58, 73</sup>.

En el intestino normal, la respuesta inmune se inicia cuando el antígeno es fagocitado y presen-

tado a los linfocitos T por las células presentadoras de antígenos (APC), en el contexto del MHC II (Antígeno Mayor de Histocompatibilidad clase II). En la EII, la alteración inmunológica podría desarrollarse durante la presentación antigénica, debido al aumento de la expresión de las moléculas de MHC, de las APC (17) y de los enterocitos contiguos a los folículos linfoides<sup>9</sup>.

La homeostasis inmunológica a nivel de la mucosa depende del delicado y complejo equilibrio entre la respuesta Th1/Th2 de los linfocitos (Figura 4). Se ha especulado que la EII podría ser provocada por una pérdida de dicho balance. Esta hipótesis estaría avalada por el desarrollo de enterocolitis similares a las observadas en la EC y la CU, en animales que son modificados genéticamente para que presenten deficiencias de citoquinas específicas de cada una de estas respuestas<sup>39, 58</sup>. El hallazgo de mediadores de respuestas tipo Th1 o Th2 en pacientes con EC y CU<sup>47</sup>, también da cierto sostén a esta hipótesis.

La reacción intestinal normal ante los estímulos antigénicos habituales es la secreción de Ig A e Ig M con el fin de lograr la exclusión inmune del antígeno. Sin embargo, si este mecanismo es inefectivo o sobrepasado, se produce la síntesis de Ig G, que provoca una respuesta inflamatoria capaz de causar intenso daño de la barrera intestinal, favoreciendo una mayor exposición antigénica<sup>6</sup>. En la EII y CU, habría un incremento de linfocitos B, secretores de una cantidad de subclases de Ig

G, estrechamente vinculados al grado de inflamación histológico<sup>58</sup>, y que podrían ser responsables de la inflamación crónica.

#### Autoanticuerpos

Actualmente, se reconoce a los anticuerpos citoplasmáticos perinucleares antineutrófilos (pANCA) como fracciones de Ig G (IgG1 - IgG3), que son sintetizados por los linfocitos B de la lámina propia del intestino. Dichas inmunoglobulinas reaccionarían contra los propios neutrófilos, originando una reacción inflamatoria. Los pANCA han sido hallados en el 70% de los cultivos de linfocitos de la lámina propia de pacientes con CU y en el 11% de los portadores de EC<sup>54</sup>. El motivo de este fenómeno no está totalmente aclarado, pero pANCA podría reflejar la reactividad de los linfocitos B contra antígenos bacterianos o epiteliales aún no reconocidos.

#### F) Ácidos grasos de cadena corta (AGCC)

Los AGCC son el producto final de la fermentación bacteriana de los carbohidratos que, al ser absorbidos (especialmente el butirato), actúan como combustible de la mucosa colónica, provocando un efecto trófico de la misma y favoreciendo la recuperación de compuestos energéticos. La imposibilidad de la mucosa del colon de metabolizar al butirato en pacientes con CU, ha dado lugar a la hipótesis de que ésta sería una enfermedad por déficit energético de la mucosa<sup>57</sup>. La mejoría clínica obtenida en pacientes con colitis distal por medio de irrigaciones con AGCC, avalaría esta teoría<sup>5,25</sup>. Trabajos recientes consideran, sin embargo, que la incapacidad de metabolizar a los AGCC no sería un defecto primario, sino secundario a la inflamación de la mucosa<sup>14</sup>.

#### Inflamación del reservorio ileal (Pouchitis)

Es considerada una complicación de la proctocolitoma total con anastomosis ileoanal con reservorio (AIR). Se la observa con una frecuencia que oscila entre el 32 y el 45%, pero puede ser mayor en pacientes con colangitis esclerosante (63-79%)<sup>54</sup>.

La acción de los ácidos grasos de cadena corta (AGCC) ha sido estudiada sin encontrarse una relación causal entre su disminución y la inflamación del reservorio. Tampoco fue determinante el

aumento de los ácidos biliares no conjugados (ABNC) en el desarrollo de la complicación<sup>59</sup>.

El efecto de las bacterias y sus productos de degradación sobre la mucosa del reservorio también fue estudiado. Se observó un aumento de la carga bacteriana, especialmente anaerobia, en los pacientes con reservorio, comparada con la de aquellos portadores de ileostomía. Sin embargo, en este estudio no se encontraron diferencias significativas en cuanto a cantidad y tipo de bacterias en los reservorios con y sin inflamación. A pesar de estos hallazgos, el hecho de que algunos antibióticos, como el metronidazol y ciprofloxacina, sean efectivos en más del 90% de los casos de inflamación del reservorio ileal, apoyaría la teoría bacteriana en la génesis de la "pouchitis"<sup>60</sup>.

En la pouchitis, como en la EI, se ha comprobado un aumento de la permeabilidad de la membrana mucosa<sup>44</sup> y de mediadores de la inflamación<sup>5,53</sup>. La presencia de anticuerpos citoplasmáticos perinucleares antineutrófilos (pANCA) no ha podido ser demostrada por todos los autores, por lo que resulta incierto el papel de este anticuerpo en la inflamación del reservorio (60). Los hechos expuestos avalan la presunción sostenida por algunos autores de que la pouchitis podría ser una forma de recurrencia de CU o, tal vez, una nueva modalidad de EI<sup>60</sup>.

#### CONCLUSIÓN

Los recientes avances de la genética e inmunología han permitido dilucidar algunos aspectos de los mecanismos fisiopatológicos involucrados en la EI.

A grandes rasgos, la enfermedad podría reconocer un origen genético, manifestado a nivel de la permeabilidad de la membrana intestinal o del sistema inmune; o podría deberse a factores ambientales, como antígenos provenientes de la dieta y agentes microbianos o virales aún no reconocidos.

El principal escollo con que tropiezan los investigadores se centra en la falta de un conocimiento acabado de los complejos mecanismos fisiológicos involucrados en el reconocimiento y posterior eliminación o procesamiento de la enorme masa de antígenos y bacterias que ingresan con los alimentos, los cuales generan un estado que ha sido definido por algunos como de "inflamación fisiológica" de la mucosa intestinal<sup>19</sup>. En qué momento

esta situación deja de ser tal, para transformarse en un proceso patológico y cuáles serían los factores iniciadores y perpetuadores de la inflamación crónica es un interrogante que resta responder.

El desarrollo de modelos animales más adecuados, el mejor conocimiento en el campo de la genética humana y en la búsqueda de un agente infeccioso específico permiten abrigar promisorias expectativas en la comprensión de la fisiopatología de la EII.

## BIBLIOGRAFÍA

- Anderson RE. *Radiation injury*. En: Kisane JM (ed). *Anderson's pathology*. St Louis C V Mosby, 1985 pp 239-277
- Andersson R, Hugander A, Thulin A, Nyström PO, Olsson G. *Clusters of acute appendicitis: further evidence for an infectious aetiology*. Intern J Epidemiol 1995; 24: 829-33
- Atisook K, Carlson S, Madara JL. *Effects of phlorizin and sodium on glucosa-elicited alterations of cell junctions in intestinal epithelia*. Am J Physiology 1990; 258: C77
- Babb RR. *Radiation proctitis: a review*. Am. J. Gastroenterol 1996; 91: 109-11
- Boerr LAR, Sambuelli M, Filinger E, et al. *Increased mucosal levels of leukotrien B4 in pouchitis: evidence for a persistent inflammatory state*. Eur J Gastroenterol Hepatol 1996; 8: 57-61
- Brandtzaeg P, Valnes K, Scott H, et al. *The human gastrointestinal secretory immune system in health and disease*. Scand J Gastroenterol 1985; 114: 17-38
- Brauer RI, Buto SK, Christ ML, et al. *Rectal irrigation with short-chain fatty acids for distal ulcerative colitis*. Dig Dis Sci 1991; 36: 185-87
- Cartun RW, Van Kruiningen HJ, Pedersen CA, Berman MM. *An immunocytochemical search for infectious agents in Crohn's disease*. Mod Pathol 1993; 6: 212
- Chiba M, Iizuka M, Horie Y, Ishii, Masamune O. *Expression of HLA-DR antigens on colonic epithelium around lymph follicles. An anomalous expression in Crohn's disease*. Dig Dis Sci 1994; 39: 83-90
- Chiodini RJ. *Possible role of mycobacteria in inflammatory bowel disease. An unclassified mycobacteria species isolated from patients with Crohn's disease*. Dig Dis Sci 1984; 29: 1073
- D'Haens GR, Geboes K, Peeters M, et al. *Early lesions of recurrent Crohn's disease caused by infusion of intestinal contents in excluded ileum*. Gastroenterology 1998; 114: 262-67
- Dignass A, Goebell H. *Genetics of inflammatory bowel disease*. Current Opinion in gastroenterology 1995; 11: 292-7
- Dubois A, Earnest DL. *Radiation enteritis and colitis*. En *Gastrointestinal and liver disease* 6ª ed. Editores Sleisinger and Fortran pp 1696-1707, 1998
- Duffy MM, Regan MC, Ravichandran P, et al. *Mucosal metabolism in ulcerative colitis and Crohn's disease*. Dis Col Rect 1998; 41: 1399-1405
- Dunn MM, Drab EA, Rubin DB. *Effects of irradiation on endothelial cell. Polymorphonuclear leukocyte interactions*. J Appl Physiol 1986; 60: 1932-1937
- Eckmann L, Kagnoff MF, Fierer J. *Epithelial cells secrete the chemokine interleukin-8 in response to bacterial entry*. Infect Immun 1993; 61: 4569
- Elson CO, Mc Cabe RP (Jr). *The immunology of inflammatory bowel disease*. In *Inflammatory bowel disease*. 4ª Ed. Editores JB Kirsner & RG Shorter. Baltimore: Williams & Wilkins pp 203-251, 1995
- Ferzoco LB, Raptopoulos V, Silen W. *Acute diverticulitis*. New Engl J Med 1986; 338: 1521-26
- Fiocchi C. *Inflammatory bowel disease: Etiology and pathogenesis*. Gastroenterology 1998; 115: 182-205
- Fleischner FG. *Diverticular disease of the colon. New observations and revised concepts*. Gastroenterology 1971; 60: 316-24
- Futami S, Aoyama N, Honsako Y, et al. *HLA-DRB1.1502 allele, subtype of DR 15, is associated with susceptibility to ulcerative colitis and its progression*. Dig Dis Sci 1995; 40: 814-18
- Galland RB, Spencer J. *Natural history and surgical management of radiation enteritis*. Br J Surg 1987; 74: 742-47
- Green SM, Schmidt SP, Rothrock SG. *Delayed appendicitis from an ingested foreign body*. Am J Emerg Med 1994; 12: 53
- Hagemann RF, Sigdestad CP, Leshner S. *Intestinal crypt survival and total and per crypt levels of proliferative cellularity following irradiation: Fractionated X-ray exposures*. Radiation Research 1971; 47: 149-158
- Harig JM, Soergel KH, Komorowski RA, Wood CM. *Treatment of diversion colitis with short-chain fatty acid irrigation*. N Engl J Med 1989; 320: 23-8
- Hecht G, Pothoulakis C, La Mont JT, Madara JL. *Clostridium Difficile toxin A perturbs cytoskeletal structure and TJ permeability of cultured human epithelial monolayers*. J Clin Invest 1988; 82: 1516
- Hellman S. *Principles of radiation therapy*. En: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA. *Cancer. Principles and practice of oncology*. Lippincott Editores. 3ª edición, pp 247, 1989
- Hying Y, Rotter J I. *Genetics aspects of idiopathic inflammatory bowel disease*. En *Inflammatory Bowel disease* 4ª Williams & Wilkins. Ed. Editores Kirsner JB Shorter RG.
- Hollander D. *Increased intestinal permeability in patients with Crohn's disease and their relatives*. Ann Intern Med 1986; 105: 883
- Howden CW, Gillanders I, Morris AJ, et al. *Intestinal permeability in patients with Crohn's disease and their first - degree relatives*. Am J Gastroenterol 1994; 89: 1175-76

31. Hugot JP, Laurent-Puig P, Gower-Rousseau C, et al. Mapping of susceptibility locus for Crohn's disease on chromosome 16. *Nature* 1996; 379: 821-23
32. Hurst RD, Molinari M, Chung TP, Rubin M, Michelassi F. Prospective study of the incidence, timing and treatment of pouchitis in 104 consecutive patients after proctocolectomy. *Arch Surg* 1996; 131: 497-500
33. Jobin C, Herfarth HH, Sartor RB. Bacterial products and cytokines upregulate IL-8 gene expression in human colonic epithelial cells lines (abstract). *Gastroenterology* 1995; 108: 844
34. Jung HC, Eckmann L, Yang SK, et al. A distinct array of proinflammatory cytokines is expressed in human colon epithelial cells in response to bacterial invasion. *J Clin Invest* 1995; 95: 55-65
35. Kiasen IS, Melleff MJ, Van Halteren AGS, et al. The presence of Peptidoglycan-Polysaccharide complexes in the bowel wall and the cellular responses to these complexes in Crohn's disease. *Clin Immunol & Immunopat* 1994; 71: 303-8
36. Komatsu S, Panés J, Grisham M, et al. Effects of intestinal stasis on intercellular adhesion molecule 1 expression in the rat: Role of enteric bacteria. *Gastroenterology* 1997; 112: 1971-1978
37. Kubes P, Grisham MB, Barrowman JA, Gaginella T, Granger N. Leukocyte-induced vascular protein leakage in cat mesentery. *Am J Physiol* 1991; 261: h1872-h1879
38. Kuhn R, Lohler J, Rennick D, Rajewsky K, Muller W. Interleukin-10-deficient mice develop chronic enterocolitis. *Cell* 1993; 75: 263-74
39. Kurose I, Anderson DC, Miyasaka M, et al. Molecular determinants of reperfusion-induced leukocyte adhesion and vascular protein leakage. *Circ Res* 1994; 74: 336-43
40. Lichman SN. Bacterial cell wall polymers (peptidoglycan-polysaccharide) cause reactivation of arthritis. *Infect Immun* 1993; 61: 4645
41. Lu Y, Van Kruiningen HJ, West AB, et al. Immunocytochemical evidence of listeria, *Escherichia Coli* and *Streptococcus antigens* in Crohn's disease. *Gastroenterology* 1995; 108: 1396-1404
42. Madara JL, Stafford J. Interferon directly affects barrier function of cultured intestinal epithelial monolayers. *J Clin Invest* 1989; 83: 724
43. McCall RD, Haskill S, Zimmermann EM, et al. Tissue interleukin 1 and interleukin-1 receptor antagonist expression in enterocolitis in resistant and susceptible rats. *Gastroenterology* 1994; 106: 960-72
44. Merrett MN, Soper N, Mortensen N, Jewell DP. Intestinal permeability in the ileal pouch. *Gut* 1996; 39: 226-30
45. Morson B C. Pathology of diverticular disease of the colon. *Clin Gastroenterol* 1975; 4: 37-52
46. Moss MT. Polymerase chain reaction detection of *Mycobacterium paratuberculosis* and *Mycobacterium avium subsp silvaticum* in long term cultures from Crohn's disease and control tissues. *Gut* 1992; 33: 1209
47. Mullin GE, Lazenby AJ, Harris ML, Bayless TM, James SP. Increased interleukin-2 messenger RNA in the intestinal mucosal lesions of Crohn's disease but not ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1992; 102: 1620-7
48. Munkholm P, Langholz E, Hollander D, et al. Intestinal permeability in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis and their first degree relatives. *Gut* 1994; 35: 69-72
49. Nakajima A, Matsuhaschi NG, Kodama T, et al. HLA-Linked susceptibility and resistance genes in Crohn's disease. *Gastroenterology* 1995; 109: 1462-67
50. Ohkusa T, Okayasu I, Tokoi S, Ozaki Y. Bacterial invasion into the colonic mucosa in ulcerative colitis. *J Gastroenterol Hepatol* 1993; 8: 116
51. Orholm M, Munkholm P, Langholz E, et al. Familial occurrence of inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 1991; 324: 84-88
52. Panés J, Anderson DC, Miyasaka M, Granger DN. Role of leukocyte-endothelial cell adhesion in radiation-induced microvascular dysfunction in rats. *Gastroenterology* 1995; 108: 1761-1769
53. Patel RT, Bain I, Youngs D, Keighley MRB. Cytokine production in pouchitis is similar to that in ulcerative colitis. *Dis Col Rect* 1995; 38: 831-37
54. Penna C, Dozois R, Tremaine W, et al. Pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis occurs with increased frequency in patients with associated primary sclerosing cholangitis. *Gut* 1996; 38: 234-39
55. Pironi L, Miglioli L, Ruggeri E, et al. Relationship between intestinal permeability to 51 Cr-EDTA and inflammatory activity in asymptomatic patients with Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 1990; 35: 582-8
56. Podolsky DK. Inflammatory bowel disease. Overview. Current opinion in gastroenterology 1995; 11: 289-91
57. Roediger WEW. The colonic epithelium in ulcerative colitis: an energy-deficiency disease? *Lancet* 1980; 2: 712-15
58. Sadlack B, Merz H, Schorle H, et al. Ulcerative colitis-like disease in mice with disrupted interleukin-2 gene. *Cell* 1993; 75: 253-61
59. Sandborn WJ, Tremaine WJ, Batts KP, et al. Fecal bile acids, short-chain fatty acids, and bacteria after ileal pouch-anal anastomosis do not differ in patients with pouchitis. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 1474-83
60. Sandborn WJ, Waters GS, Pemberton JH. Ileal pouch-anal anastomosis and the problem of pouchitis. Current opinion in gastroenterology 1997; 13: 34-40
61. Sanderson JD. *Mycobacterium paratuberculosis* DNA in Crohn's disease tissue. *Gut* 1992; 33: 890
62. Sartor RB, Cromartie WJ, Powell DW, Schwab JH. Granulomatous enterocolitis induced in rats by purified bacterial cell wall fragments. *Gastroenterology* 1985; 89: 587-95

63. Sartor RB. *Citokines in intestinal inflammation: Pathophysiologic and clinical considerations.* Gastroenterology 1994; 106: 533
64. Sartor RB. *Insights into the pathogenesis of inflammatory bowel disease provided by new rodent models of spontaneous colitis.* Inflammatory Bowel Dis. 1995; 1: 64-75
65. Sartor RB. *Microbial factors in the pathogenesis of Crohn's disease, ulcerative colitis and experimental intestinal inflammation.* En *Inflammatory bowel disease*. 4ª Ed. Editores JB Kirsner & RG Shorter, Baltimore: Williams & Wilkins, pp 96-124, 1995
66. Sartor RB, Rath HC, Sellon RK. *Microbial factors in chronic intestinal inflammation. Current opinion in Gastroenterology* 1996; 12: 327-333
67. Satsangi J, Jewell DP, Rosenberg WMC, Bell JL. *Genetics of inflammatory bowel disease.* Gut 1994; 35: 696-700
68. Satsangi J, Welsh KI, Bunce M, et al. *Contribution of genes of the major histocompatibility complex to susceptibility and disease phenotype in inflammatory bowel disease.* Lancet 1996; 347: 1212-17
69. Satsangi J, Jewell DP. *Genetic markers in inflammatory bowel disease. Current opinion in gastroenterology* 1996; 12: 322-26
70. Satsangi J, Parkes M, Louis D, et al. *Two stage genome-wide search in inflammatory bowel disease provides evidence for susceptibility loci on chromosomes 3,7 and 12.* Nat Gen 1996; 14: 199-202
71. Schrock TR. *Appendicitis.* En *Gastrointestinal and liver disease 6ª ed.* Editores Sleisinger and Fortran pp 1778-87, 1998
72. Simmang CL, Shires III GT. *Diverticular disease of the colon.* En *Gastrointestinal and liver disease 6ª ed.* Editores Sleisinger and Fortran pp 1788-99, 1998
73. Sinha AA, López T, McDevitt HO. *Autoimmune disease: The failure of self tolerance.* Science 1990; 248: 1380
74. Targan SR, Landers CJ, Cobb L, MacDermott RP, Vidrich A. *Perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibodies are spontaneously produced by mucosal B cells of ulcerative colitis patients.* J Immunol 1995; 155: 3262-67
75. Taurog JD, Richardson JA, Croft JT, et al. *The germ-free state prevents development of gut and joint inflammatory disease in HLA-B27 transgenic rats.* J Exp Med 1994; 180: 2359-64
76. Teahon K, Smethurst P, Pearson M, Levi AJ, Bjarnason I. *The effect of elemental diet on intestinal permeability and inflammation in Crohn's disease.* Gastroenterology 1991; 101: 84-9
77. Thompson NP, Montgomery SM, Pounder RE, Wakefield AJ. *Is measles vaccination a risk factor for inflammatory bowel disease?* Lancet 1995; 345: 1071-74
78. Toyoda H, Wang SJ, Yang HY, et al. *Distinct associations of HLA class II genes with inflammatory bowel disease.* Gastroenterology 1993; 104: 741-48
79. Tsuji M, McMahon G, Reen D, Puri P. *New insights into the pathogenesis of appendicitis based on immunocytochemical analysis of early immune response.* J Pediatr Surg 1990; 25: 449-52
80. Tsuji M, Puri P, Reen DJ. *Characterisation of the local inflammatory response in appendicitis.* J Pediatr Gastroenterol Nutr 1993; 16: 43-8
81. Tysk C, Lindberg E, Järnerot G, Flodérus-Myréd B. *Ulcerative colitis and Crohn's disease in unselected population of monozygotic and dizygotic twins. A study of heritability and the influence of smoking.* Gut 1988; 29: 990-96
82. Wakefield AJ, Dhillon AP, Rowles PM, Sawyers AM, Pittillo RM, Lewis AAM. *Pathogenesis of Crohn's disease: multifocal gastrointestinal infarction.* Lancet 1989; 2: 1057-62
83. Wakefield AJ, Pittillo RM, Sim R, Cosby SL, Stephenson JR, Dhillon AP, Pounder RE. *Evidence of persistent measles virus infection in Crohn's disease.* J Med Virol 1993; 39: 345-53
84. Wakefield AJ, Ekbohm A, Dhillon AP, Pittillo RM, Pounder RE. *Crohn's disease: pathogenesis and persistent measles virus infection.* Gastroenterology 1995; 108: 911-16
85. Wiebe BM. *Appendicitis and Enterobius vermicularis.* Scand J Gastroenterol 1991; 26: 335-8

## OBSTRUCCIÓN INTESTINAL

Guillermo Ojea Quintana

### INTRODUCCIÓN

En este capítulo, serán tratadas las alteraciones fisiopatológicas locales y sistémicas observadas en el íleo mecánico simple. Previamente, se presentarán aquellos conceptos fisiológicos considerados necesarios para una mejor comprensión e interpretación de los fenómenos que ocurren durante la obstrucción.

Las alteraciones relacionadas con la isquemia y reperusión, características de la obstrucción con compromiso vascular, serán tratadas en el apartado "Fisiopatología de los estados de isquemia y reperusión intestinal".

### Fluidos y electrolitos

#### Absorción y secreción de agua y electrolitos

En condiciones normales, 8 a 10 litros de líquido por día transcurren por el intestino como resultado de las secreciones digestivas y de la ingesta oral. Sin embargo, la mayor parte se absorbe en

el duodeno, yeyuno y, en menor cantidad, en el ileon y el colon derecho. La Figura 1 esquematiza el movimiento y volumen de líquidos y la concentración de electrolitos según el nivel del tubo digestivo.

La absorción de agua se produce pasivamente, siguiendo a los electrolitos y nutrientes osmóticamente activos, en tanto que los solutos ingresan a través del espacio intercelular por las uniones oclusivas, que son más grandes en el yeyuno (0.8nm) que en el ileon (0.4nm), y a través de las cuales pasa la mayor parte del agua y de los electrolitos, siguiendo un gradiente osmótico. La otra vía de ingreso es transcelular, por diferencia electroquímica o con gasto de energía utilizando canales, transportadores y bombas (Figura 2).

Los principales electrolitos que se intercambian a través de la mucosa intestinal son:

- Sodio: la bomba de  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPasa}$  de la membrana basal de la célula intestinal bombea el sodio intracelular hacia el espacio subepitelial, provocando el aumento de la osmolaridad de este compartimiento y la entrada de agua. La disminución de la concentración intracelular de  $\text{Na}^+$  favorece, por gradiente osmótico, su ingreso desde la luz intestinal.

- Potasio: el potasio que es secretado activamente por el colon a través de canales específicos ingresa previamente al coloncito a través de la bomba de  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPasa}$  o del *carrier*  $1\text{Na}^+\text{-1K}^+\text{-2Cl}^-$ , ubicados en la membrana basolateral (Figura 3). En el intestino delgado, la mayor parte del potasio es secretado pasivamente.

- Cloro: la absorción de este anión se produce por difusión, debido a una diferencia de potencial electroquímico, y a través de aniones intercambiadores como el carbonato (Figura 3). La vía de ingreso basolateral es el *carrier*  $1\text{Na}^+\text{-1K}^+\text{-2Cl}^-$ . La acumulación del  $\text{Cl}^-$  por encima de su equilibrio electroquímico provoca la secreción de este anión a través de canales, que responden a diferentes agonistas, como calcio y AMP (Figura 3). Resulta de especial importancia el canal activado por el AMP cíclico, por hallarse involucrado en la diarrea secretora que acompaña a la inflamación intestinal<sup>17</sup>.

### Gas intestinal

El 80% del gas despedido por el tubo digestivo corresponde al aire deglutido (nitrógeno, en su

mayor proporción). El resto es hidrógeno que se produce como resultado del metabolismo celular y de la fermentación de carbohidratos y proteínas por las bacterias del colon y del ileon.

El metano y el dióxido de carbono son producidos por la actividad bacteriana, aunque el segundo también se acumula en la luz intestinal por difusión y por la neutralización del ácido gástrico.

### Flora intestinal

En el feto normal, el tracto gastrointestinal es estéril hasta el nacimiento, luego es colonizado por bacterias provenientes del medio ambiente. A las cuatro semanas queda constituida la flora normal, que difiere en cuanto a cantidad y tipo de microorganismos de acuerdo con el sector del tubo digestivo.

En estómago, duodeno, yeyuno e ileon, los gérmenes hallados son mayoritariamente estreptococos, lactobacilos aeróbicos, estafilococos y hongos. La concentración total de gérmenes es baja, habitualmente no mayor de  $10^4$  bacterias por gramo de líquido intestinal, pero con un gradiente ascendente en dirección yeyuno-ileal<sup>18</sup> (Figura 4). Los factores que limitan el crecimiento bacteriano del tracto gastrointestinal son la acidez gástrica y los movimientos intestinales que se producen durante la fase III del Complejo Migratriz Motor (CMM).

En el colon, el 30% del peso seco de la materia fecal es de bacterias, que alcanzan una concentración de  $10^9\text{-}10^{12}$  por gramo de contenido colónico. Los anaerobios no esporulados constituyen el 99% del total de las bacterias del colon, predominando los anaerobios, lactobacilos anaeróbicos y eubacterias. La capacidad del colon para mantener la flora se debe a la lentitud de su tránsito y a condiciones lumenales particulares como un pH elevado, potencial redox negativo (-200 mV), baja presión de oxígeno y substratos metabólicos adecuados<sup>7</sup>.

### Alteraciones locales y sistémicas en el íleo mecánico simple

#### A.- Pérdida de fluidos y electrolitos

La acumulación de líquidos y gases observada en la obstrucción intestinal se atribuye a la interrupción del tránsito, a la pérdida de la superficie

absortiva distal a la obstrucción, a la alteración de la función de absorción del sector intestinal próximo al sitio obstruido y al aumento de la secreción intestinal, estimulada por la proliferación bacteriana<sup>13, 14, 24</sup>.

La mayor parte de la distensión observada en la obstrucción intestinal aguda y crónica corresponde al aire deglutido. La proporción de gases producidos como resultado de la proliferación bacteriana es menor en el intestino delgado que en el colon<sup>7</sup>. En este último, la acumulación de metano, hidrógeno y otros productos de la fermentación bacteriana aporta la cuarta parte del volumen gaseoso<sup>21</sup>.

En las primeras 12 hs de la obstrucción el intestino por encima de la obstrucción, deja de absorber, incrementando la secreción de agua y electrolitos. Luego de 36 hs, el ingreso de fluidos se produce más rápidamente y a partir de las 60 hs, la pérdida por cada 100 cm<sup>2</sup> de intestino es de 13 ml de agua, 1,8 mmol de sodio y 0,09 mmol de potasio, cada 10 minutos<sup>21</sup>. En consecuencia, la pérdida de cationes por litro de agua secretada es de 162 mEq (+ - 4,6). Esta relativa isotonicidad del contenido intestinal con el plasma explica la ausencia de importantes desequilibrios electrolíticos en las primeras horas de la obstrucción.

Con el transcurso de las horas, parte del agua y sodio acumulados en el asa obstruida difunde a sectores intestinales más altos, en donde la función de absorción intestinal aún se halla intacta, y son reabsorbidos. Esta capacidad se mantiene hasta 36 hs después de instalado el cuadro obstructivo<sup>21</sup>. El comportamiento descripto explicaría la mejor tolerancia de las obstrucciones ileales sobre las yeyunales altas, al menos durante las primeras horas de producido el insulto.

En las obstrucciones tardías (>36 hs), el intestino pierde gradualmente su capacidad absorptiva, lo que conduce a una mayor acumulación de fluidos dentro de su luz.

#### *B.- Alteraciones de la circulación intestinal*

El aumento de la presión intraluminal, producto de la acumulación de líquidos y gases, provoca una redistribución del flujo sanguíneo intestinal caracterizado por una disminución de la irrigación de la mucosa e incremento del flujo sanguíneo de la capa muscular<sup>3, 28, 32</sup>.

Estudios en asas intestinales aisladas demuestran que la disminución efectiva del consumo de

oxígeno y de la función capilar requiere de presiones superiores a los 100 mm de Hg.<sup>23</sup>. Sin embargo, modelos más adecuados permiten observar que con solo 40 mm de Hg., habría un colapso de la microcirculación de las vellosidades intestinales y una caída del consumo de oxígeno de la mucosa<sup>26</sup>.

La presión que puede generarse dentro de la luz intestinal en el ileo mecánico simple es motivo de controversia. Para algunos, esta raramente excede los 20 mm de Hg.<sup>22</sup>. No obstante, Shikata y cols.<sup>32</sup> observaron que en el segundo día de la obstrucción, la presión intraluminal superaba los 40 mm de Hg. durante las contracciones intestinales, alcanzando valores de hasta 96 mm de Hg. con la administración de Prostigmin.

La utilización de modelos experimentales de obstrucción crónica progresiva del intestino delgado y colon, que representan con más fidelidad lo que ocurre en los humanos, permite comprobar un aumento de la irrigación en el sector intestinal próximo al sitio de obstrucción<sup>4, 24, 25, 29</sup>. En estos casos, la hiperemia sería provocada por la liberación de mediadores vasodilatadores, como las prostaglandinas y óxido nítrico, y como consecuencia del sobrecrecimiento bacteriano. En uno de estos modelos<sup>4</sup>, se observó que en la pared cecal la circulación sanguínea tendría un comportamiento diferente, mostrando una disminución de su irrigación con respecto a otros sectores colónicos. Este hallazgo, sumado al hecho de que el ciego es el sitio que experimenta más tensión en su pared cuando el colon se distiende, explicaría el motivo por el cual es el primer sector en gangrenarse en la obstrucción crónica tardía.

La observación experimental de que la reducción de la presión intraluminal del intestino previamente dilatado provoca una respuesta hiperémica de su pared<sup>28</sup>, es la base de la especulación que propone que los cambios de presión dentro de la luz intestinal, producto de las contracciones intestinales, serían la causa del incremento de la irrigación en la obstrucción crónica<sup>4</sup>. Sin embargo, los estudios de Ohman<sup>22</sup> no demuestran un aumento de la irrigación del intestino dilatado luego de su descompresión.

Es probable que el aumento de la presión intraluminal sea el factor más importante en el desarrollo de la isquemia y, eventualmente, necrosis en la obstrucción en asa cerrada<sup>13</sup>. Un ejemplo de ello es la colitis que se presenta en algunos pacientes con cáncer de colon obstructivo y válvula

ileocecal competente, en la cual las lesiones isquémicas serían provocadas por el aumento exagerado de la presión intraluminal; aunque también se reconoce que el aumento de la proliferación bacteriana dentro de la luz intestinal tendría un efecto sinérgico en el desarrollo de dichas lesiones<sup>27</sup>.

#### C.- Alteraciones en la motilidad intestinal

En la obstrucción temprana, se observan vigorosas contracciones en el intestino proximal y ausencia de actividad motora distal al sector ocluido<sup>1</sup>, que se debería a la actividad parasimpática<sup>28</sup>, probablemente desencadenada por el estímulo de receptores ubicados en la pared intestinal, sensibles a la distensión. Con la ingestión de alimentos, se exacerban las contracciones, que alcanzan presiones de hasta 60 mm de Hg con intervalos de 5 segundos entre ellas, seguidas de períodos de ausencia de actividad, y clínicamente asociadas con dolor cólico<sup>30</sup>. La aspiración del contenido intestinal provoca la disminución de las contracciones, al suprimir el estímulo que representan los jugos digestivos y la distensión sobre receptores específicos<sup>34</sup>.

La reducción de la actividad motora distal a la obstrucción obedecería a la ausencia de contenido intestinal en ese sector y a la acción inhibitoria del reflejo entero-entérico estimulado por mecanoreceptores ubicados en el intestino distendido<sup>35</sup>.

La obstrucción tardía lleva a una disminución de la actividad motora tanto del intestino delgado como del colon, sin conocerse el motivo por el cual esto ocurre<sup>6</sup>. Es probable que luego de una respuesta excitatoria inicial, producto de la distensión moderada, se desencadene otra inhibitoria al progresar la dilatación intestinal<sup>34</sup>. Tampoco debe descartarse la acción de mediadores que puedan actuar sobre el músculo liso provocando su relajación e inhibición de la actividad motora.

#### D.- Efectos de la proliferación bacteriana

El papel de las bacterias y sus endotoxinas en el desarrollo de los fenómenos observados en la obstrucción intestinal ha sido comprobado en numerosos estudios<sup>11, 14, 30, 36, 27</sup>. Uno de los argumentos más importantes lo constituye el hecho de que perros con obstrucción intestinal, pero libre de gér-

menes, no experimentan distensión ni aumento de la secreción intestinal<sup>14</sup>.

La interrupción del tránsito intestinal provoca la pérdida del gradiente bacteriano normal y un incremento cuantitativo de los gérmenes (Figura 4 y 5). Cabe destacar que en las obstrucciones colónicas y en las del intestino delgado de más de 48 hs de evolución es mayor el recuento de bacterias anaeróbicas<sup>36</sup>.

La bacteria más frecuentemente aislada en la obstrucción intestinal es la *E. Coli*; hecho de particular importancia por cuanto su endotoxina (LPS) se encuentra implicada en el aumento de la secreción intestinal<sup>17</sup>. Normalmente, el LPS no puede atravesar la barrera intestinal debido a su alto peso molecular. Pero las experiencias de Walker y cols. (38) demuestran que la alta concentración de la endotoxina provocaría la apertura de las uniones oclusivas, favoreciendo su ingreso al espacio intercelular y subepitelial.

La barrera intestinal también podría verse alterada por otros factores presentes en la obstrucción, como la distensión intestinal<sup>15</sup> y la atrofia vellositaria<sup>39</sup>.

Los productos bacterianos y endotoxinas, al atravesar las uniones oclusivas intercelulares, habitualmente impermeables a este tipo de péptidos, entrarían en contacto con el sistema inmune subepitelial, desencadenando la inflamación. El éstasis intestinal asociado a la presencia de bacterias entrantes promueve el reclutamiento de polimorfonucleares, por incremento de la expresión de integrinas endoteliales. Esto provoca una respuesta inflamatoria, que puede atenuarse por procedimientos quirúrgicos que alivien la obstrucción y por el uso previo de antibióticos<sup>16</sup>. Los polimorfonucleares atraídos hacia la luz intestinal liberan 5'AMP, que interactúa en forma paracrina con la membrana de la célula de la cripta y es convertido en adenosina. Esta activa receptores apicales de la célula intestinal que estimulan a los canales que liberan el cloro. La salida de este anión es acompañada por Na y agua que fluyen pasivamente por la vía paracelular, provocando una diarrea de tipo coleriforme<sup>17</sup>. Las prostaglandinas liberadas como parte de la respuesta a la inflamación también estimularían la secreción intestinal al activar los canales de cloro<sup>12, 27</sup>.

La hiperemia local observada en la obstrucción, y que forma parte de la respuesta inflamatoria, se

debería a la acción vasodilatadora del óxido nítrico y las prostaglandinas.

El óxido nítrico producido en los tejidos inflamados también actuaría como un mediador inhibitorio de los receptores NANC (No Adrenérgicos-No Colinérgicos) del SNE (Sistema Nervioso Entérico), provocando la abolición de la motilidad intestinal y la relajación del músculo liso. Las prostaglandinas (especialmente PGE1) son potentes relajantes del músculo liso e inhibidoras de la motilidad intestinal (8), por lo que podrían estar implicadas en la disminución de la actividad motora del intestino observada en la obstrucción intestinal tardía. Sin embargo, la capacidad del intestino de sintetizar diferentes clases de prostaglandinas con funciones fisiológicas diferentes hace que su verdadero papel sobre la función motora sea controvertido.

Los mecanismos desencadenados en la obstrucción intestinal, como consecuencia del sobrecrecimiento bacteriano, se ilustran en la Figura 6.

#### E.- Repercusión sistémica de la obstrucción

La gravedad de las alteraciones hidroelectrolíticas provocadas por la obstrucción dependerá del sector intestinal comprometido, de la duración del cuadro obstructivo y del estado general del paciente. En el cuadro 1 se señalan las alteraciones clínicas y del medio interno que resultan de la pérdida de fluidos y electrolitos, según el nivel de la obstrucción.

Las dificultades en la reposición de líquidos y electrolitos pueden plantear serios problemas de manejo clínico en pacientes con insuficiencia renal, enfermedad pulmonar crónica y cardiopatas. En los últimos, su condición hemodinámica puede deteriorarse debido a la hipovolemia, consecuencia del sequestro de líquido intestinal y trasudación de fluidos hacia la cavidad peritoneal. Asimismo, el incremento del gasto cardíaco producto de la hiperemia de las asas intestinales afectadas<sup>24</sup>, aconseja la cuidadosa hidratación con monitoreo hemodinámico de este tipo de pacientes<sup>13</sup>.

La rehidratación del paciente obstruido constituye el pilar básico de su recuperación. Sin embargo, ha sido observado que cuando la reposición de fluidos se realiza rápidamente, gran parte de estos escapa hacia la luz intestinal y el intersticio provocando mayor distensión y edema en la asa intestinal, lo que favorece que esta pueda

angularse transformando una obstrucción incompleta en completa<sup>35</sup>.

#### Translocación bacteriana

Es el pasaje de microorganismos viables y residentes dentro de la luz intestinal hacia regiones normalmente estériles, como ganglios linfáticos, hígado, bazo, pulmón y otros.

La translocación raramente ocurre en condiciones normales<sup>2</sup>, pero es frecuente en situaciones donde hay compromiso inmunológico del huésped (9), aumento de la permeabilidad de la mucosa<sup>30</sup> o aumento de la proliferación bacteriana<sup>10</sup>.

En la obstrucción intestinal sin evidencias de necrosis de la mucosa, el pasaje de microorganismos hacia los ganglios mesentéricos fue demostrado en el 40 a 60% de los casos. La bacteria más frecuentemente aislada fue la *E. Coli*<sup>10, 30</sup>, pero la probabilidad de translocar gérmenes anaeróbicos fue mayor en las obstrucciones distales<sup>30</sup>.

El mecanismo de la translocación bacteriana permite comprender el motivo por el cual algunos pacientes con obstrucción intestinal, especialmente ancianos debilitados, pueden desarrollar cuadros de sepsis. De acuerdo con este concepto, el intestino obstruido sería en sí mismo un foco de infección<sup>11</sup>, motivo por el cual su tratamiento precoz y manipulación cuidadosa durante la operación son objetivos prioritarios.

La demostración, en animales de experimentación<sup>15</sup> y en el hombre<sup>30</sup>, de que las maniobras de lavado colónico intraoperatorio promoverían la translocación de bacterias aporta una base fisiopatológica sólida para la contraindicación de estas maniobras durante la cirugía.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Antoncio RF, Lawson H. *The muscular activity of the small intestine in the dog during acute obstruction*. Ann Surg 1941; 114: 415-423
2. Berg RD, Garlington AW. *Translocation of certain indigenous bacteria from the gastrointestinal tract to the mesenteric lymph nodes and other organs in a gnotobiotic mouse model*. Infect Immun 1979; 23: 403-11
3. Boley SJ, Agrawal GP, Warren AR et al.: *Pathophysiological effects of bowel distension on intestinal blood flow*. Am J Surg 1969; 117: 228-34
4. Coxon JE, Dickson C, Taylor I. *Changes in intesti-*

- nal blood flow during the development of chronic large bowel obstruction. *Br J Surg* 1984; 71: 795-98
5. Coxon JE, Taylor I. Blood flow and peristalsis. En *Intestinal obstruction*. Ed. Churchill-Livingstone. pp 41-48, 1987.
  6. Coxon JE, Dickson C, Taylor I. Changes in colonic motility during the development of chronic large bowel obstruction. *Br J Surg* 1985; 72: 690-693
  7. Chappuis CW, Cohn I (Jr). Pathophysiological effects on intraluminal contents. En *Intestinal obstruction*. Ed. Churchill-Livingstone. pp 32-40, 1987
  8. Chousterman M, Petite JP, Houette E, Hornych A. Prostaglandins and acute intestinal pseudo-obstruction. *Lancet* (Letter) 1977; 11: 138-9
  9. Deitch EA, Winterton J, Li M, Berg R. The gut as a portal of entry for bacteremia. Role of protein malnutrition. *Ann Surg* 1987; 205: 681-692
  10. Deitch EA. Simple intestinal obstruction causes bacterial translocation in man. *Arch Surg* 1989; 124: 699-701
  11. Deitch EA, Bridges WM, Ma JW, Ma L, Berg RD, Specian RD. Obstructed intestine as a reservoir for systemic infection. *Am J Surg* 1990; 159: 394-401
  12. Field M, Musch M, Stoff JS. Role of prostaglandins in the regulation of intestinal electrolyte transport. *Prostaglandins* 1981; 225: 852
  13. Fielding LP. Implications of central and local haemodynamic changes during bowel obstruction. En *Intestinal obstruction*. Ed. Churchill-Livingstone. pp 49-56, 1987
  14. Heneghan JB, Robinson JW, Menge H, Winistorfer B. Intestinal obstruction in germ-free dogs. *European journal of clinical investigation* 1981; 11: 285-290
  15. Horgan AF, Stuart RC, O'Shaughnessy EM, Ryan BC, Kirwan WO. Bacterial translocation during preoperative colonic lavage of the obstructed rat colon. *Br J Surg* 1994; 81: 1796-98
  16. Komatsu S, Panés J, Grisham M, Russell J M, Mori N, Granger DN. Effects of intestinal stasis on intercellular adhesion molecule 1 expression in the rat: Role of enteric bacteria. *Gastroenterology* 1997; 112: 1971-1978
  17. Madara JL, Patapoff TW, Gillette Castro B, Colgan SP, Parkos CA, Delp C, Msnry RJ. 5'-adenosine mophosphate is the neutrophil-derived paracrine factor that elicits chloride secretion from T84 intestinal epithelial cell monolayers. *J Clin Invest* 1993; 91: 2320-5
  18. Mirkovitch V, Cobo F, Robinson JW, Menge H, Gomba S. Morphology and function of the dog ileum after mechanical occlusion. *Clinical science and molecular medicine* 1976; 50: 123-30
  19. Moncada S, Palmer RMJ, Higgs EA. Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology. *Pharmacological reviews* 1991; 43: 109-140
  20. Morehouse JL, Specian RD, Stewart LL, Berg RD. Translocation of certain indigenous bacteria from the gastrointestinal tract of mice after oral ricinoleic acid treatment. *Gastroenterology* 1986; 91: 673-82
  21. Nadrowski L. Clinical presentation and preoperative management of bowel obstruction. En *Intestinal obstruction*. Ed. Churchill-Livingstone. pp 67-77, 1987
  22. Ohman U. Studies on small intestinal obstruction. I. Intraluminal pressure in experimental low small bowel obstruction in the cat. *Acta chir Scand* 1975; 141: 413
  23. Ohman U. Studies on small intestinal obstruction. III Circulatory effects of artificial small bowel distension. *Acta Chir Scand* 1975; 141: 536-544
  24. Papanicolaou G, Nikas D, Ahn Y, Condos S, Fielding P. Regional blood flow and water content of the obstructed small intestine. *Arch Surg* 1985; 120: 926-32
  25. Papanicolaou G, Ahn YK, Nikas DJ, Fielding LP. Effect of large-bowel obstruction on colonic blood flow. An experimental study. *Dis Col Rect* 1989; 32: 673-79
  26. Prihoda M, Flatt A, Summers RW. Mechanisms of motility changes during acute intestinal obstruction in the dog. *Am J Physiol* 1984; 247: G37-G42
  27. Roscher R, Oettinger Wbeger HG. Bacterial microflora, endogenous endotoxin and prostaglandins in small bowel obstruction. *Am J Surg* 1988; 155: 348-55
  28. Ruf W, Suehiro GT, Suehiro A, Pressler V, Mc Namara JJ. Intestinal blood flow at various intraluminal pressures in the piglet with the closed abdomen. *Annals of surgery* 1980; 191: 157-163
  29. Ruf W, Suehiro G, Suehiro A, y cols. Small intestinal blood flow after 48 hours ileus, prostigmin and manual decompression. *Exp Chirurg* 1980; 13: 267-273
  30. Sagar PM, MacFie J, Sedman P, May J, Mancey-Jones B, Johnstone D. Intestinal obstruction promotes gut translocation of bacteria. *Dis Col Rect* 1995; 38: 640-44
  31. Shields R. The absorption and secretion of fluid and electrolytes by the obstructed bowel. *Brit J Surg* 1965; 52: 774-79
  32. Shikata J, Shida T, Amino K, Ishioka K. Experimental studies of the hemodynamics of the small intestine following increased intraluminal pressure. *Surg Gynecol Obst* 1983; 156: 155-60
  33. Summers RW, Anuras S, Green J. Jejunal manometry patterns, in health partial small bowel obstruction and pseudo-obstruction. *Gastroenterology* 1983; 85: 1290-1300
  34. Summers RW, Yanda R, Prihoda M, Flatt A. Acute intestinal obstruction: an electromyographic study in dogs. *Gastroenterology* 1983; 85: 1301-6
  35. Sung DT, Williams LF. Intestinal secretion after intravenous fluid infusion in small bowel obstruction. *Am J Surg* 1971; 121: 91-95
  36. Sykes PA, Boulter KH, Schofield PF. The microflora of the obstructed bowel. *Br J Surg* 1976; 63: 721-25
  37. Toner M, Condell D, O'Brien DS. Obstructive colitis. Ulceroinflammatory lesions occurring proximal to

colonic obstruction. *Am J Surg Pathol* 1990; 14: 719-728

38. Walker R, Provaznik AE. *Disruption of the permeability barrier (zona occludens) between intestinal epithelial cells by lethal dose of endotoxin*. *Infect Immun* 1978; 21: 655-8
39. Zapata-Sirven RL, Marzullo-Mónaco V, Piñate S, y col.: *Translocación bacteriana en un modelo de obstrucción intestinal. II Estudio bacteriológico y papel de la inmunidad celular*. *GEN* 1991; 45: 273-80

## TRASTORNOS MOTORES INTESTINALES

Guillermo Ojea Quintana

### INTRODUCCIÓN

En el presente capítulo serán tratadas, en primer lugar, aquellas afecciones que a través de diferentes mecanismos provocan adinamia intestinal. En segundo lugar, se describe la enfermedad diverticular del colon, basados en el hecho de que los trastornos motores observados en esta patología serían los responsables de la formación de los divertículos.

### Hipomotilidad intestinal

Este desorden motor afecta predominantemente al colon y se manifiesta por constipación, pudiendo a veces provocar su dilatación aguda o crónica (Megacolon). Las causas implicadas en su desarrollo son: la alteración de los plexos nerviosos del SNE (neuropatía visceral), de los músculos del intestino (miopatía visceral), la acción de mediadores (ON, VIP, prostaglandinas) o el desequilibrio del sistema nervioso autónomo. En ocasiones, resulta imposible determinar exactamente el mecanismo involucrado, como en el megacolon idiopático y la inercia colónica idiopática o puede reconocer más de un mecanismo, como en la enteritis actínica<sup>45, 46</sup>.

En el cuadro 1 se resumen las entidades responsables de la hipomotilidad intestinal, sus probables causas y sus asociaciones.

### Enfermedad de Hirschsprung

Esta enfermedad ha sido atribuida a la detención en la migración caudal de las células ganglionares de la cresta neural durante la gesta-

ción. El aumento de la incidencia de la enfermedad en familiares de pacientes afectados sugiere cierta predisposición genética. No obstante, también han sido implicados factores ambientales intrauterinos en su desarrollo (isquemia, infecciones virales, causas inmunológicas)<sup>23, 28</sup>, que explicarían los infrecuentes casos de enfermedad de Hirschsprung con sectores aganglionósicos aislados.

Anatómicamente, el segmento aganglionar compromete el esfínter interno del ano y se extiende en sentido proximal por una distancia variable, permaneciendo constantemente contraído, lo que provoca la dilatación e hipertrofia del intestino proximal<sup>20</sup>. Cuando el único sector afectado es el canal anal, se denomina "segmento ultracorto del Hirschsprung". Excepcionalmente, la aganglionosis compromete la totalidad del colon, duodeno e intestino delgado.

Los estudios fisiológicos demuestran la ausencia efectiva de peristalsis en el segmento aganglionar y la imposibilidad de provocar su relajación luego de la administración de parasimpátics miméticos<sup>24</sup>. Pero la alteración funcional más característica de la enfermedad es la falta del reflejo inhibitorio rectoanal (RIR)<sup>48</sup>.

En el examen del sector afectado, se observa la ausencia de células ganglionares de los plexos de Meissner y Auerbach, y la hipertrofia e hiperplasia de las fibras preganglionares, que terminan en gruesos racimos<sup>23, 24</sup>. Las pruebas histo e inmunológicas demuestran, en el sector aganglionar, un aumento de la actividad de la acetilcolinaesterasa en la mucosa, en la lámina propia y en la muscular de la mucosa<sup>20</sup>, así como un incremento en los niveles de acetilcolina, dos a tres veces superiores a los de los sectores normales<sup>28</sup>, y de las catecolaminas<sup>23</sup>. También se observa una disminución significativa de sustancia P y VIP<sup>16, 18</sup>.

Dos hipótesis han sido postuladas para explicar el motivo por el cual el sector aganglionar del colon permanece contraído. Una de ellas sugiere que la denervación funcional provocaría una supersensibilidad de la muscular del intestino afectado a la acción de neurotransmisores excitatorios<sup>15</sup>. La otra se basa en el hallazgo, en sectores aganglionares, de una descarga continua de *potenciales de acción*, originados en múltiples sitios y cuyo correlato mecánico sería la contracción tónica de músculo circular<sup>20</sup>, lo que ha sido interpreta-

do como una pérdida de la actividad inhibitoria normal, consecuencia de la ausencia de neuronas inhibitorias del SNE<sup>40, 50</sup>.

En los últimos años, se ha acumulado evidencia de que la deplección de óxido nítrico (ON), que actúa sobre las fibras NANC relajando el músculo liso, estaría involucrada en la falta de relajación del sector agangliónico, en el Hirschsprung y en la enfermedad de Chagas-Mazza. Estudios realizados en especímenes de ambos grupos de pacientes demostraron, en el sector agangliónico del Hirschsprung, ausencia de la ON-Sintasa involucrada en la síntesis de ON y un aumento de la misma en los sectores ganglionares<sup>5</sup>. Iguales hallazgos fueron encontrados en la enfermedad de Chagas-Mazza, pero con la diferencia de que, en los sectores no comprometidos, hay una disminución no significativa de la actividad de la enzima<sup>39</sup>.

#### Enfermedad de Chagas-Mazza

La enfermedad de Chagas-Mazza, provocada por el *Trypanosoma Cruzi*, reconoce en la destrucción de los plexos del SNE su causa, sin conocerse el mecanismo exacto por el cual esto sucede<sup>39</sup>. Se manifiesta por constipación y megacolon, y al igual que el Hirschsprung, presenta una ausencia del reflejo gastrocólico y del RIR.

El agente etiológico de la enfermedad es el *Trypanosoma cruzi* que, en su forma metacíclica (Trypomastigota), es depositado en la piel junto con las deyecciones del *Triatoma infestans* (vinchuca). Los trypomastigotas ingresan al organismo a través de una pequeña solución de continuidad en la piel.

Durante la fase aguda, el parásito induciría la apoptosis del sistema inmune del huésped, probablemente por la acción de la trans-Sialidasa<sup>29</sup>, lo que favorece su diseminación. Luego de 4-5 días de multiplicarse dentro de macrófagos y otras células del sistema inmune, y transformarse en leishmania (Amastigota)<sup>25</sup>, migra a través de los linfáticos y la circulación sanguínea para distribuirse por diferentes órganos, especialmente corazón, esófago y colon. En este último, los nidos de amastigotas proliferan, provocando la destrucción del plexo mioentérico, que es reemplazado por infiltrados plasmocitarios y fibrosis<sup>19</sup>. A diferencia de lo que ocurre en la enfermedad de Hirschsprung, la degeneración plexual del megacolon chagásico tiene una distribución más extendida, comprometien-

do todo el colon, incluido el ciego<sup>32</sup>. Sin embargo, el recto sería el sector que presenta daño neuronal más temprano y con mayor intensidad que el resto del tubo digestivo, por lo que algunos aconsejan su resección<sup>1, 19</sup>.

La patogénesis de la enfermedad ha sido atribuida a una reacción autoinmune contra antígenos compartidos por el parásito y el tejido muscular y neuronal del huésped<sup>61</sup>. Este mecanismo estaría fundamentado en la discrepancia observada entre la profusión de las lesiones inflamatorias y la ausencia de parásitos<sup>17</sup>. No obstante, hay desacuerdo acerca de la relevancia de este fenómeno como causa patogénica, debido a la imposibilidad de algunos laboratorios para reproducir los resultados obtenidos por investigadores que apoyan esta teoría<sup>24</sup>.

Una hipótesis que ha cobrado fuerza en los últimos años sostiene que la causa primaria de la enfermedad sería el fracaso del huésped para librarse de la infección, lo que desencadenaría una respuesta inmune capaz de provocar daño tisular<sup>47</sup>. Tanto en la fase aguda como crónica de la infección, los linfocitos CD4+ (Th1) son los principales responsables de la inducción de la respuesta inmune. El hecho de que el T. cruzi se ha revelado como un patógeno oportunista en pacientes HIV positivos, con bajo número de linfocitos CD4 +, reafirmaría la importancia de estas células en la mediación de la resistencia a la enfermedad de Chagas-Mazza<sup>6</sup>.

#### Inercia colónica idiopática

La inercia colónica idiopática puede ser total o segmentaria; se observa casi exclusivamente en mujeres jóvenes, con un diámetro colónico normal, pero cuyos estudios fisiológicos demuestran una menor frecuencia, duración y amplitud de los movimientos en masa del colon y una disminución del estímulo defecatorio<sup>4</sup>. Puede asociarse a disfunciones del piso pélvico y pseudo-oclusión<sup>44</sup>.

En pacientes afectados ha sido observada una disminución significativa de las neuronas argirófilas del plexo mioentérico<sup>37, 39</sup>, la que ha sido atribuida al uso de purgantes antracénicos<sup>41</sup>. Otros autores<sup>26</sup>, sin embargo, no han encontrado una relación causal con este irritante.

En condiciones fisiológicas, VIP relaja al músculo liso, provocando por delante de la onda CPAA (Contracción Propagada de Alta Amplitud) una in-

hibición muscular descendente, necesaria para favorecer la rápida propulsión de la materia fecal. En especímenes de pacientes operados por inercia colónica, se ha demostrado una disminución de la concentración de VIP en el músculo liso<sup>26,30</sup>, y una menor densidad de neuronas que responden a la acción de este neurotransmisor<sup>8</sup>. No obstante, la disminución de la concentración de VIP observada sería parcialmente responsable de la adinamia colónica, puesto que el hallazgo concomitante de un aumento de neuronas óxido nítrico sintasa-positivas a lo largo del colon, favorecería la hipótesis de que un aumento de la producción de ON podría ser la causa principal de la persistente inhibición de las contracciones<sup>8</sup>.

#### *Megacolon idiopático*

Los mecanismos fisiopatológicos involucrados en su desarrollo no son bien conocidos. Sin embargo, en piezas quirúrgicas estudiadas con técnicas adecuadas han sido halladas alteraciones del plexo mioentérico<sup>3,42</sup>.

#### *Megacolon tóxico*

Se ha especulado que el motivo por el cual se produce la parálisis y dilatación del órgano, se debería a la severa inflamación de la pared del colon, que provocaría la destrucción del plexo mioentérico<sup>35</sup>. No obstante, en el examen de las piezas quirúrgicas, otros autores observaron el plexo intacto, aún en áreas de intensa inflamación<sup>37</sup>.

En los últimos años, se ha demostrado un aumento significativo de la concentración de ON en la pared del colon de estos pacientes, debido a la inducción de la ON-sintasa por endotoxinas y otros productos bacterianos<sup>31</sup>. Es probable que la destrucción de la barrera mucosa, al permitir el ingreso de dichos productos al espacio subepitelial, favorezca la liberación de neurotransmisores inhibitorios, especialmente óxido nítrico con capacidad para provocar la relajación del músculo liso intestinal.

#### *Ileo Postoperatorio*

El Ileo Postoperatorio ha sido atribuido al aumento del tono simpático, debido al incremento en la liberación de norepinefrina y epinefrina por el simpático esplácnico, lo que provocaría la inhibi-

ción del Complejo Motor Migratorio (CMM)<sup>12,13</sup>. El reconocimiento de neuronas aferentes viscerales que intervendrían en la inhibición refleja gástrica<sup>21</sup>, permite asegurar que la irritación peritoneal provocada por la manipulación intestinal, extensión y tipo de cirugía desencadenaría un arco reflejo responsable del aumento del tono simpático y de la consecuente parálisis intestinal. Sin embargo, el uso de drogas que bloquean esta respuesta, como Fentolamina y Propanolol, no disminuye totalmente el ileo postoperatorio<sup>43</sup>, sugiriendo la acción de otros mecanismos.

Se ha señalado que el ileo sería provocado por un desequilibrio entre VIP y las hormonas motoras estimulantes (Motilina - Sustancia P). Estudios experimentales demuestran la abolición del CMM interdigestivo, sin cambios significativos en el nivel plasmático de Motilina, Sustancia P y VIP, pero con una desaparición de los picos de Motilina durante la fase III del CMM<sup>9</sup>. La distensión postoperatoria del colon también ha sido atribuida a la acción de la Dopamina, que actuaría como inhibidor NANC del músculo liso<sup>38</sup>.

La endotoxemia provoca igualmente la relajación del músculo liso y la abolición del CMM interdigestivo, debido a la liberación de ON y VIP<sup>10</sup>. Y es probable que éste sea el mecanismo fisiopatológico del ileo adinámico observado en el postoperatorio complicado y la sepsis.

#### *Síndrome de Ogilvie o pseudobstrucción aguda de colon (SAC)*

Clásicamente, la SAC ha sido atribuida a la pérdida de balance entre el estímulo inhibitorio simpático y el excitatorio parasimpático<sup>11</sup>.

De acuerdo con Ogilvie, la interrupción de la innervación simpática del colon dejaría a este órgano librado a la acción del parasimpático, provocando su contracción.

El conocimiento de que la innervación parasimpática del tracto gastrointestinal hasta la región del ángulo esplénico del colon proviene por vía del nervio vago y que a partir de allí se hace a través de los nervios originados en las raíces S2-S3-S4<sup>49</sup> (Figura 1), aporta sustento a la hipótesis actual de que la interrupción de la vía sacra parasimpática, como consecuencia de patología retroperitoneal o pélvica, provocaría el bloqueo de la actividad parasimpática (excitatoria). Esto dejaría al colon distal innervado por dichos sectores, liberado al

estímulo simpático (inhibitorio), responsable de la obstrucción funcional<sup>6</sup>. Esta teoría resulta atrayente por cuanto explicaría el motivo por el cual en la práctica clínica, la transición entre el sector dilatado y el colapsado del colon, habitualmente se ubica a nivel del ángulo esplénico.

El hecho de que la SAC suele presentarse en pacientes en mal estado general favorece la especulación de que la anormalidad en la motilidad se debería a disturbios metabólicos<sup>11</sup>, al aumento del tono simpático característico de los pacientes graves<sup>14</sup> y a la liberación de prostaglandinas que, por su acción relajante del músculo liso, favorecería la dilatación colónica<sup>7</sup>.

#### *Enterocolitis radiante*

En la enterocolitis radiante, la alteración de la motilidad intestinal inicialmente se debería al incremento de las prostaglandinas (PG E<sub>2</sub>, PG F<sub>2a</sub>)<sup>46</sup>. Estos metabolitos que actúan sobre el músculo liso y el SNE son sintetizados a partir del ácido araquidónico por la mucosa y submucosa intestinal, y debido a la acción de las radiaciones ionizantes.

La prolongación de la exposición radiante provoca la alteración estructural de uno o más de los elementos celulares involucrados en la actividad motora intestinal (músculo liso, plexos nerviosos y células intersticiales), alterando su funcionamiento normal.

Los trastornos motores de la enterocolitis radiante se traducen en la irregularidad, e incluso abolición, del CMM, especialmente de la fase III, lo que favorece la contaminación del tracto digestivo superior por bacilos Gram negativos responsables de gran parte de los síntomas gastrointestinales que presentan estos pacientes<sup>22</sup>.

En etapas más avanzadas, el proceso de fibrosis que se genera como secuela de las lesiones descritas (ver "Inflamación intestinal") provoca cambios irreversibles en la pared intestinal y en el SNE, que conducen a alteraciones motoras permanentes, las que, en ocasiones, pueden provocar obstrucción mecánica<sup>46</sup>.

#### **Enfermedad diverticular del colon**

Los disturbios motores que producen el incremento de la presión intraluminal del colon<sup>7</sup> y las alteraciones degenerativas de su pared<sup>1,4,14</sup> son la base de su patología. La constipación debida a la

deficiencia de la ingesta de fibras también ha sido involucrada en el desarrollo de la enfermedad<sup>9</sup>.

La pared muscular del colon está integrada por los fascículos longitudinales agrupados en las tenias y por la capa circular formada por manojos de fibras musculares, separadas entre sí por brechas de tejido conectivo, a través de las cuales penetra oblicuamente la vasa recta para alcanzar la submucosa. Es precisamente a través de estas brechas que se produce la hernia de la mucosa, originando los seudodivertículos<sup>6</sup>. Estos puntos de debilidad que tienen una distribución determinada se pueden ubicar a ambos lados de la tenia mesocólica o inmediatamente antes de las tenias antimesentéricas (Figura 2).

#### *Alteraciones motoras*

Según Painter<sup>7</sup>, la enfermedad diverticular se produciría por alteraciones del mecanismo al que denomina *segmentación*, que en condiciones normales se halla involucrado en el transporte, detención y compactación de la materia fecal. Este mecanismo presupone la existencia de anillos de contracción ubicados a nivel de las haustras que delimitan segmentos o cámaras de presión (Figura 3A). Cuando algunos de los anillos de contracción se relaja y el segmento se contrae, las heces son propulsadas hacia el segmento vecino (Figura 3B,C), dando origen a los movimientos retrógrados y prógrados, involucrados en la mezcla y transporte de las heces.

En la enfermedad diverticular, y como consecuencia de las alteraciones degenerativas parietales, se produce un aumento de la segmentación colónica (hipersegmentación) y una incoordinación motora de los anillos de contracción. Esto provoca la formación de cámaras de hiperpresión, denominadas por Painter "pequeñas vejigas", que favorecerían la pulsión de la mucosa a través de la pared del colon (Figura 3D).

El aumento de la motilidad e incremento exagerado de la presión intraluminal con la administración de morfina<sup>7</sup> y prostigmin<sup>9</sup>, sugeriría una respuesta desmedida de los sectores afectados a estímulos tanto farmacológicos como aquellos fisiológicos que, normalmente, aumentan la actividad colónica<sup>7</sup>.

Mann<sup>9</sup> sostiene que, como respuesta al envejecimiento, la escasez de fibra en la dieta y la constipación, la región rectosigmoidea perdería la

capacidad de relajarse adecuadamente, provocando una zona de alta resistencia al pasaje de la materia fecal. Esto elevaría la presión intracolónica, favoreciendo la formación de divertículos, por lo que aconseja la resección de dicho segmento durante la cirugía. La baja recurrencia sintomática de los pacientes operados por diverticulitis con esa estrategia, comparada con la de aquellos en que se preservó parte del colon sigmoide<sup>3, 11</sup>, aporta un sólido sustento a esta especulación.

Otro argumento fisiopatológico a favor de extender la resección hasta el recto en la cirugía de la enfermedad diverticular es que, debido a la ausencia de tenias, el recto raramente participa de las anomalías observadas en esta enfermedad.

#### *Alteraciones degenerativas de la pared colónica*

Existe consenso en señalar a las alteraciones degenerativas de la pared del colon como responsables de los trastornos motores que acompaña a la diverticulosis<sup>1, 14, 15, 16</sup>. Los argumentos a favor de esta hipótesis son el hallazgo de divertículos en jóvenes portadores de Síndrome de Marfan y Ehlers-Danlos<sup>2, 12</sup>, y la observación de un cambio cuantitativo y cualitativo en la composición del colágeno como producto del envejecimiento<sup>1, 15, 17</sup>.

La evidencia clínica y los hallazgos anatómopatológicos permiten diferenciar dos tipos de enfermedad diverticular. Una es la variedad *hipertónica*, en la cual se evidencia una deformación parietal grosera del órgano, que compromete al colon izquierdo y se presenta en pacientes jóvenes. Sus complicaciones habituales son perforativas e inflamatorias. La otra es la *diverticulosis colónica total*, en la cual el aspecto de la pared es normal, los divertículos se distribuyen en todo el colon y afecta a pacientes añosos.

En la *enfermedad diverticular hipertónica*, el defecto funcional básico es la incapacidad del colon de elongarse cuando el músculo circular se contrae, lo que provoca que el colon se pliegue sobre sí mismo, aumentando su grosor y dando al sector afectado un aspecto de acordeón. Esto hace que las contracciones colónicas, aún las de menor intensidad, puedan producir en el sector afectado, obstrucción de la luz y aumento de la presión intraluminal<sup>12</sup>.

La dificultad del colon para elongarse ocurre como consecuencia del acortamiento y pérdida de elasticidad de las tenias, debido a la acumulación de elastina

en el músculo longitudinal<sup>4, 18</sup>. Estudios realizados en pacientes con enfermedad diverticular y un grupo control, demostraron un incremento de hasta un 200% del contenido de elastina de las tenias en el primer grupo, comparado con los controles<sup>19</sup>.

Los cambios degenerativos del colágeno y la elastina (elastosis) observados en pacientes con enfermedad diverticular, han sido atribuidos a la inhabilidad de la pared del colon para distenderse adecuadamente, debida a la formación de heces poco voluminosas<sup>16, 18</sup>.

La baja incidencia de enfermedad diverticular observada en africanos y asiáticos<sup>9</sup>, llevó a la especulación sobre si las alteraciones del colágeno estarían relacionadas con factores raciales. En un estudio comparativo realizado en pacientes ugandeses y escoceses, y en el cual se midió la fuerza tensil de la pared del colon, no se encontraron diferencias en los dos grupos, y fue la edad avanzada el único factor relacionado con la disminución de la elasticidad de la pared en ambas poblaciones<sup>15</sup>.

Si bien, como ha sido demostrado, el proceso de envejecimiento interviene en la degeneración parietal, es probable que este proceso pueda verse acelerado por la inadecuada distensión del colon debido a la falta de fibra en la dieta.

En el caso de la *diverticulosis colónica total*, existe cierto desconocimiento en cuanto a su mecanismo fisiopatológico de desarrollo. Esta forma clínica, que es distinta de la forma hipertónica, está caracterizada por un patrón de motilidad normal, sin antecedentes de dolor e inflamación, pero con tendencia al sangrado. En ella la alteración del colágeno provocaría, a nivel de las brechas intermusculares, la pérdida del sostén de los elementos vasculares que las atraviesan. La debilidad resultante favorecería la pulsión de la mucosa y del vaso sanguíneo a través de las brechas, aún con presiones intraluminales normales<sup>14</sup>.

Las diferencias observadas entre la enfermedad diverticular hipertónica y la colónica total permiten sospechar un mecanismo fisiopatológico diferente. Sin embargo, la mayoría de los autores consultados no establece una clara diferencia patogénica entre ellas.

Es probable que así como en la forma hipertónica lo característico es la elastosis de las tenias, en la diverticulosis pancolónica, la alteración del colágeno de las brechas por donde penetra el vaso sanguíneo sea su rasgo distintivo.

### Función de la fibra en la dieta

El reconocimiento del papel de la fibra en la génesis de la enfermedad diverticular dio comienzo a una verdadera revolución en el tratamiento y el conocimiento fisiopatológico de esta patología<sup>9, 10</sup>.

La acción de la fibra se fundamenta en el hecho de que, al aumentar el volumen de las heces, la presión intraluminal necesaria para su transporte y por ende la que se transmite sobre la pared del órgano es menor, disminuyendo de esa forma la probabilidad de desarrollar divertículos<sup>9, 10</sup>.

Desde un punto de vista bio-mecánico, el colon, como otros órganos con propiedades viscoelásticas, mejora su eficiencia contráctil cuando se halla en situación de estiramiento. El aumento de volumen de las heces, resultado de una mayor ingesta de fibras, favorece el estiramiento, lo que redundará en un mejoramiento del tránsito colónico<sup>10</sup>. El incremento de la velocidad de la materia fecal evita que el agua presente en ella sea absorbida por la mucosa del colon. Esto trae aparejado la disminución de la viscosidad de las heces, que requieren de menor presión intraluminal para su traslado.

En pacientes con enfermedad diverticular, fue comprobado que el salvado de trigo también mejora la motilidad intestinal y el tránsito colónico<sup>1</sup>. Sin embargo, su utilización en pacientes con severa deformación del órgano es la principal causa de su fracaso terapéutico<sup>19</sup>, por lo que en estos casos, el tratamiento racional sería la remoción quirúrgica del sector afectado.

### CONCLUSIÓN

Las alteraciones degenerativas de la pared del colon parecerían ser la causa primaria en la génesis de la enfermedad diverticular. Por un lado, la degradación del colágeno, consecuencia del proceso de envejecimiento, sería responsable de la denominada "diverticulosis colónica total". Por otro lado, la elastosis de las tenias del colon, resultado de la constipación y la dieta pobre en fibras, estaría involucrada en el desarrollo de la forma hipertónica de la enfermedad diverticular.

La pulsión de la mucosa a través de las brechas de tejido conectivo se produciría por la debilidad propia del colágeno presente en dichas brechas en la diverticulosis colónica total, o por el

exagerado aumento de la presión intraluminal, en la forma hipertónica.

### BIBLIOGRAFÍA

#### Hipomotilidad Intestinal

1. Amarillo HR. *Megacolon del adulto* (tesis doctoral). Universidad Nacional de Tucumán, 1982.
2. Bachulis BL, Smith PE. *Pseudo-obstruction of the colon*. Am J Surg 1978; 136: 66-72.
3. Barnes PRH, Lennard-Jones JE, Hawley PR, Todd IP. *Hirschsprung's disease and idiopathic megacolon in adults and adolescents*. Gut 1986; 27: 534-41.
4. Bassotti G, Gaburri M, Imbimbo BP, et al. *Colonic mass movements in idiopathic chronic constipation*. Gut 1988; 29: 1173-79.
5. Bealer JF, Natuzzi ES, Buscher C, et al. *Nitric oxide synthase is deficient in the aganglionic colon of patients with Hirschsprung's disease*. Pediatrics 1994; 93: 647-51.
6. Brenner Z, Gazzinelli RT. *Immunological control of Trypanosoma Cruzi infection and pathogenesis of Chagas' disease*. Int Arch Allergy Immunol 1997; 114: 103-10.
7. Chousterman M, Petite JP, Housette E, Hornych A. *Prostaglandins and acute intestinal pseudo-obstruction*. Lancet (Letter) 1977; 2: 138-9.
8. Cortesini C, Cianchi F, Infantino A, Lise M. *Nitric oxide synthase and VIP distribution in enteric nervous system in idiopathic chronic constipation*. Dig Dis Sci 1995; 40: 2450-55.
9. Cullen JJ, Eagon JC, Kelly KA. *Gastrointestinal peptide hormones during postoperative ileus*. Dig Dis Sci 1994; 39: 1179-84.
10. Cullen JJ, Caropreso DK, Hemann LL, et al. *Pathophysiology of adynamic ileus*. Dig Dis Sci 1997; 42: 731-37.
11. Dorudi S, Berry AR, Kettlewell MGW. *Acute colonic pseudo-obstruction*. Br J Surg 1992; 79: 99-103.
12. Dubois A, Weise VK, Kopin IJ. *Postoperative ileus in the rat: Pathophysiology, etiology and treatment*. Ann Surg 1973; 178: 781-86.
13. Dubois A, Kopin IJ, Pettigrew KD, Jacobowitz DM. *Chemical and histochemical studies of postoperative sympathetic activity in the digestive tract in rats*. Gastroenterology 1974; 66: 403-7.
14. Dudley Haf, Paterson-Brown S. *Pseudo-obstruction*. Br Med J 1985; 292: 1157-8.
15. Ehrenpreis ST, Norberg KA, Wirsén C. *Sympathetic innervation of the colon in Hirschsprung's disease: a histological study*. J Pediatric Surg 1988; 3: 43-9.
16. Ehrenpreis T, Pernow B. *On the occurrence of substance P in the recto-sigmoid in Hirschsprung's disease*. Acta Physiol Scand 1982; 27: 380-86.
17. Fernandez A, Hontebeyrie M, Said G. *Autonomic neuropathy and immunological abnormalities in Chagas' disease*. Clin Auton Res 1992; 2: 409-12.
18. Freund HR, Humphrey CS, Fischer JE. *Reduced tissue content of vasoactive intestinal peptide in*

- aganglionic colon of Hirschsprung's disease. *Am J Surg* 1981; 141: 243-244
19. Gemlo BT, Wong WD. *Etiology of acquired colorectal disease. En Constipation, Etiology and management*. Ed Steven D. Wexner - David C. Bartolo. Butterworth-Heinemann Ltd. pp 17-22, 1995
  20. Hillemeier C, Biancani P. *Mechanical properties of obstructed colon in a Hirschsprung's model*. *Gastroenterology* 1990; 99: 995-1000
  21. Holzer P, Th Lippe I, Holzer-Petsche U. *Inhibition of gastrointestinal transit due to surgical trauma or peritoneal irritation is reduced in capsaicin-treated rats*. *Gastroenterology* 1986; 91: 360-3
  22. Husebye E, Skar V, Hoverstad T, Iversen T, Melby K. *Abnormal intestinal motor patterns explain enteric colonization with gram-negative bacilli in late radiation enteropathy*. *Gastroenterology* 1995; 109: 1078-1089
  23. Keighley MRB, Williams NS. *Hirschsprung's disease. En Surgery of the anus, rectum and colon*. Ed WB Saunders Co Ltd, pp 2351-2414, 1993.
  24. Kierzenbaum F. *Chagas' disease and the autoimmunity hypothesis*. *Clin Microbiol Rev* 1999; 12: 210-23
  25. Kirchhoff LV. *American trypanosomiasis (Chagas' disease)*. *Gastroenterol Clin N Am* 1996; 25: 517-33
  26. Koch TR, Carney JA, Go L, Go VLW. *Idiopathic chronic constipation is associated with decreased colonic vasoactive intestinal peptide*. *Gastroenterology* 1988; 94: 300
  27. Krishnamurthy S, Schuffler MD, Rohrmann CA, Pope CE. *Severe idiopathic constipation is associated with a distinctive abnormality of the colonic myenteric plexus*. *Gastroenterology* 1985; 88: 26-34
  28. Lavery IC. *The Surgery of Hirschsprung's Disease*. *Surg. Clin N Am* 1983; 63: 161-175
  29. Leguizamón MS, Mocetti E, García Rivello H, et al. *Trans-Sialidase from Trypanosoma cruzi induces apoptosis in cells from the immune system in vivo*. *Journal Infect Dis* 1999; 180: 1396-402
  30. Milner P, Crowe R, Kamm MA, Lennard-Jones JE, Burnstock G. *Vasoactive intestinal polypeptide levels in sigmoid colon in idiopathic constipation and diverticular disease*. *Gastroenterology* 1990; 99: 666-75
  31. Mourelle M, Casellas F, Guarner F, et al. *Induction of nitric oxide synthase in colonic smooth muscle from patients with toxic megacolon*. *Gastroenterology* 1995; 109: 1497-1502
  32. Moreira H, de Rezende JM. *Chagasic megacolon. En Constipation, Etiology and management*. Ed. Butterworth-Heinemann Ltd. pp 189-196, 1995.
  33. Nixon HH. *Aganglionosis and other anomalies of the colon and rectum. En Surgery of the anus colon and rectum* JC Goligher Edt. Baillière Tindall, pp 279, 1980
  34. Phillips SF, Pemberton JH. *Megacolon: congenital and acquired*. *En Gastrointestinal and liver disease* 6ª ed. Editores Sleisinger and Fortran pp 1810-19, 1998
  35. Present DH. *Toxic megacolon*. *Medical Clin North Am* 1993; 77: 1129-47
  36. Preston DM, Butler MG, Smith B, Lennard-Jones JE. *Neuropathology of slow transit constipation*. *Gut* 1983; 24: A997
  37. Prohaska JV, Greer D, Ryan JF. *Acute dilatation of the colon in ulcerative colitis*. *Arch Surg* 1964; 89: 24-30
  38. Rennie JA, Christofides ND, Mitchener P, et al. *Neural and humoral factors in postoperative ileus*. *Br J Surg* 1980; 67: 694-98
  39. Ribeiro U, Vaz Safatle-Ribeiro A, Habr-Gama A, et al. *Effect of Chagas' disease on nitric oxide-containing neurons in severely affected and unaffected intestine*. *Dis Col Rect* 1998; 41: 1411-17
  40. Seidel ER, Woods J, Eikenburg BE, Johnson LR. *Muscarinic cholinergic receptors in the piebald mouse model for Hirschsprung's disease*. *Gastroenterology* 1983; 85: 335-8
  41. Smith B. *Effect of irritant purgatives on the myenteric plexus in man and the mouse*. *Gut* 1968; 9: 139-43
  42. Smith B, Grace RH, Todd IP. *Organic constipation in adults*. *Br J Surg* 1977; 64: 313-14
  43. Smith J, Kelly KA, Weinshilboum RM. *Pathophysiology of postoperative ileus*. *Arch Surg* 1977; 112: 203-9
  44. Stark ME. *Challenging problems presenting as constipation*. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 567-74
  45. Summers RW, Glenn CE, Flatt AJ, Elahmady A. *Radiation and indomethacin effects on morphology, prostaglandins and motility in dog jejunum*. *Am J Physiol* 1991; 261: G145-G151
  46. Summers RW, Glenn CE, Flatt AJ, Elahmady A. *Does irradiation produce irreversible changes in canine jejunal myoelectric activity?* *Dig Dis Sci* 1992; 37: 718-722
  47. Tarleton RL, Zhang L. *Chagas disease etiology: autoimmunity or parasite persistence?* *Parasitol today* 1999; 15: 94-9
  48. Tobon F, Rein NCR, Talbert JL, Schuster MM. *Nonsurgical test for the diagnosis of Hirschsprung's disease*. *N Engl J Med* 1968; 278: 188
  49. Wingate DL. *Intrinsic and extrinsic neural control*. *En An illustrated guide to gastrointestinal motility*. 2ª ed. Ed. Kumar D, Wingate D. Churchill Livingstone, 1993.
  50. Wood JD, Brann LR, Vermillion DL. *Electric and contractile behavior of large intestinal musculature of piebald mouse model for Hirschsprung's disease*. *Dig Dis Sci* 1986; 31: 638-50
  51. Zhang L, Tarleton RL. *Parasite persistence correlates with disease severity and localization in chronic Chagas' disease*. *J Infect Dis* 1999; 180: 480-6

### Enfermedad diverticular del colon

1. Almy TP, Howell DA. *Diverticular disease of the colon*. New Engl J Med 1980; 302: 324-30
2. Beighton PH, Murdoch JL, Votteler T. *Gastrointestinal complications of the Ehlers-Danlos syndrome*. Gut 1969; 10: 1004-8
3. Benn P L, Wolff B G, Ilstrup D M. *Level of anastomosis and recurrent colonic diverticulitis*. Am J Surg 1986; 151: 269-271
4. Connell AM. *Applied physiology of the colon: factors relevant to diverticular disease*. Clinics in Gastroenterol 1975; 4: 23-36
5. Mann C V. *Problems in diverticular disease*. Proctology 1979; 1: 20-25
6. Meyers MA, Volberg F, Katzen B, Alonso D, Abbot G. *The angioarchitecture of colonic diverticula. Significance in bleeding diverticulosis*. Radiology 1973; 108: 249-261
7. Painter NS. *The aetiology of diverticulosis of the colon with special reference to the action of certain drugs on the behaviour of the colon*. Ann of the Royal Coll Surg England 1964; 34: 98-119
8. Painter NS, Truelove SC, Ardran GM, Tuckey M. *Segmentation and the localization of intraluminal pressures in the human colon, with special reference to the pathogenesis of colonic diverticula*. Gastroenterology 1965; 49: 169-77
9. Painter NS, Burkitt DP. *Diverticular disease of the colon. A 20 th century problem*. Clin Gastroenterol 1975; 4: 3-21
10. Painter NS. *Lifestyle and disease. Diverticular disease of the colon. The first of the western diseases shown to be due a deficiency of dietary fibre*. S Afr Med Jour 1982; 61: 1016-20
11. Parks TG. *Natural history of diverticular disease of the colon*. Clinics in Gastroenterol 1975; 4: 53-69
12. Read NW, Celik AF, Katsinelos P. *Constipation and incontinence in the elderly*. J. Clin Gastroenterol 1995; 20: 61-70
13. Rees BI, Griffin PJA. *Colonic diverticulosis in a child*. Br Med J 1977; 2: 1194
14. Ryan P. *Changing concepts in diverticular disease*. Dis Col. Rect. 1983; 26:12-18
15. Waters D A K, Smith A N, Eastwood M A, Anderson K C, Elton R A, Mugerwa J W. *Mechanical properties of the colon: comparison of the features of the African and European colon in vitro*. Gut 1985; 26: 394-92
16. Waters D A K, Smith A N. *Strenght of the colon wall in diverticular disease*. Br J Surg 1990; 77: 257-259
17. Wess L, Eastwood MA, Wess TJ, Busuttil A, Miller A. *Cross linking of collagen is increased in colonic diverticulosis*. Gut 1995; 37: 91-4
18. Whiteway J, Morson B C. *Pathology of the ageing: Diverticular disease*. Clin Gastroenterol 1985; 14: 829
19. Whiteway J, Morson B C. *Elastosis in diverticular disease of the sigmoid colon*. Gut 1985; 26: 158

### HEMORRAGIA COLÓNICA

Guillermo Ojea Quintana

### Irrigación Intramural del colon

La irrigación del colon y el recto depende principalmente de la sangre que proviene de las arterias mesentérica superior e inferior, las cuales forman una serie de arcadas vasculares de las que se originan las *vasa recta*. Estas estructuras vasculares, al alcanzar la tenia mesocólica, se dividen en una rama anterior y otra posterior, que a su vez vuelven a dividirse en una rama corta llamada *vasa recta brevia*, y otra más larga, denominada *vasa recta longa*. La primera, inmediatamente después de su nacimiento, penetra la pared del colon, en tanto que la segunda, que es más larga, transcurre por debajo de la serosa siguiendo la circunferencia del órgano para atravesar la capa muscular, justo antes de llegar a las tenias antimesentéricas (Figura 1). En la submucosa, estos vasos van a formar una extensa red vascular (plexo submucoso), de la cual se desprenden arteriolas que, despojándose de su capa muscular, se dirigen a la mucosa para formar la red capilar responsable de su irrigación (Figura 2).

### Enfermedad diverticular del colon

#### Angioarquitectura del divertículo

La pared del colon está formada por fascículos musculares separados por brechas de tejido conectivo que se disponen con una orientación oblicua de 30° a 35°, y es a través de ellas por donde penetra la *vasa recta* para alcanzar la submucosa. Los divertículos propulsan a través de estas brechas, arrastrando al vaso sanguíneo que queda en íntimo contacto con el saco, pudiendo la arteria transcurrir por la cúpula o rodear al cuello diverticular (Figura 2 "Trastornos motores"). Los apéndices epiploicos que acompañan a los divertículos también se hallan irrigados por ramas terminales de los *vasa recta*, aportando otro elemento vascular capaz de complicarse dada su estrecha asociación con la pared del divertículo<sup>9</sup>.

### *Mecanismo de producción de la hemorragia*

La íntima relación que guarda el vaso sanguíneo con el divertículo crea las condiciones necesarias para que factores probablemente traumáticos provoquen la hemorragia.

Los fecalitos presentes en el saco diverticular serían los responsables de producir una ulceración estercorácea de la mucosa del divertículo<sup>2</sup>, que finalmente terminaría provocando la ruptura de la arteria hacia la luz. La ausencia de cambios inflamatorios en las inmediaciones del divertículo<sup>3-11</sup> permite descartar a la infección como una causa capaz de producir hemorragia.

La descripción fisiopatológica más completa del sangrado de origen diverticular es la presentada por Meyers y cols.<sup>8</sup>, quienes observaron que la hemorragia se produciría por la ruptura asimétrica del vaso que transcurre junto al mismo. Antes de su ruptura, y debido al traumatismo crónico de la mucosa diverticular, el vaso sanguíneo experimenta alteraciones en su pared caracterizadas por un engrosamiento difuso de la íntima, duplicación de la lámina elástica interna y adelgazamiento de la media. Estos cambios serían equivalentes a una cicatriz de la pared arterial que deja una zona de debilidad, justo en la porción contigua al divertículo, sobre la cual factores de injuria dentro del saco provocarían la erosión del vaso y la consiguiente hemorragia (Figura 3).

La detención espontánea de la hemorragia se produce en más del 70% de los casos de sangrado de origen diverticular<sup>7</sup>. Es probable que este fenómeno obedezca al hecho de que el vaso comprometido casi siempre es único y arterial, por lo que luego de la hemorragia se produciría vasoespasmo, seguido de trombosis y coagulación.

Se ha especulado que la alta incidencia de sangrado en divertículos ubicados en el colon derecho se debería a que estos suelen ser más grandes que sus similares del colon izquierdo, por lo que, al tener un mayor recorrido, la vasa recta que transcurre por el cuello o la cúpula diverticular estaría más expuesta a la injuria<sup>9</sup>.

### **Angiodisplasias colónicas**

Las angiodisplasias colónicas son lesiones adquiridas de origen degenerativo, que se obser-

van en el 60% de las personas mayores de 60 años<sup>12</sup>.

Según Boley y cols.<sup>3</sup>, la ectasia estaría provocada por la obstrucción a baja presión, parcial crónica e intermitente de las venas de la submucosa, cuando estas atraviesan la capa circular y longitudinal del colon (Figura 4 A).

La contracción y distensión de la pared del colon, que se suceden a lo largo de los años y como consecuencia de la constipación, serían las responsables del fenómeno obstructivo, que al producirse a baja presión provoca el colapso venoso, pero no arterial, de los vasos de la submucosa. Este hecho impide el adecuado drenaje venoso, favoreciendo la dilatación y tortuosidad de las venas y capilares (Figura 4B). En los casos más avanzados, la mucosa es reemplazada por ovillos vasculares separados de la luz intestinal por el endotelio. En esta circunstancia, el sangrado puede producirse ante el menor traumatismo. Al progresar la dilatación venular se produce la incompetencia del esfínter precapilar y la formación de una fístula arterio-venosa (Figura 4C), que sería la responsable del *lleno venoso precoz* que se observa durante la arteriografía.

La frecuente localización de las angiodisplasias en el colon derecho ha sido atribuida a que la pared cecal, de acuerdo con la ley de Laplace, experimenta mayor tensión en su pared que la del resto del colon cuando son sometidas a iguales presiones intraluminales. Este aumento de la tensión parietal sería responsable de la obstrucción a baja presión de las venas de la submucosa.

El conocimiento de que el aumento de presión dentro de la luz colónica provoca una disminución del flujo sanguíneo de la mucosa y un aumento del mismo en la submucosa (2, 13), constituye la base de la especulación comunicada por Baum y cols.<sup>1</sup> acerca de que el aumento de presión intraluminal, producto de la peristalsis y la defecación, provocaría un incremento exagerado del flujo submucoso, que llevaría al desarrollo de las ectasias y los *shunts* arteriovenosos. Esta teoría es interesante por cuanto permite relacionar a las angiodisplasias con valvulopatías asociadas a bajo volumen minuto (como la estenosis aórtica), y en las cuales la vasoconstricción generada provoca una redistribución del flujo sanguíneo esplácnico. No obstante, en otras experiencias<sup>4-6</sup> esta asociación sería una coincidencia y no un factor etiopatogénico.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Baum S, Athanasoulis CA, Waltman AC, et al. *Angiodysplasia of the right colon: a cause of gastrointestinal bleeding*. Am J Roentgenol 1977; 129: 789-94
2. Boley SJ, Agrawal GP, Warren AR, et al. *Pathophysiologic effects of bowel distension on intestinal blood flow*. Am J Surg 1969; 117: 228-34
3. Boley SJ, Sammartano R, Adams A, et al. *On the nature and etiology of vascular ectasis of the colon. Degenerative lesions of aging*. Gastroenterology 1977; 72: 650-60
4. Fouch PG. *Angiodysplasia of the gastrointestinal tract*. Am J Gastroenterol 1993; 88: 807-18
5. Heald RJ, Ray JE. *Bleeding from diverticula of the colon*. Dis Col Rect 1971; 14: 420-27
6. Imperiale TF, Ransohoff DF. *Aortic stenosis, idiopathic gastrointestinal bleeding, and angiodysplasia: is there an association? A methodologic critique of the literature*. Gastroenterology 1988; 95: 1670-6
7. McGuire HH, Haynes BW. *Massive hemorrhage from diverticulosis of the colon: guidelines for therapy based on bleeding patterns observed in fifty cases*. Ann Surg 1972; 175: 847-55
8. Meyers MA, Volberg F, Katzen B, Alonso D, Abbot G. *The angioarchitecture of colonic diverticula. Significance in bleeding diverticulosis*. Radiology 1973; 108: 249-261
9. Meyers MA, Alonso DR, Gray GF, Baer JB. *Pathogenesis of bleeding colonic diverticulosis*. Gastroenterology 1976; 71: 577-83
10. Price AB. *Angiodysplasia of the colon*. Int J Colorectal Dis 1986; 1: 121-28
11. Ramanath HK, Hinshaw JR. *Management and mismanagement of bleeding colonic diverticula*. Arch Surg 1971; 103: 311-14
12. Sabanathan S, Nag SB. *Angiodysplasia of the colon*. J R Coll Surg Edinb 1982; 27: 285-91
13. Shikata J, Shida T, Amino K, Ishioka K. *Experimental studies of the hemodynamics of the small intestine following increased intraluminal pressure*. Surg Gynecol Obst 1983; 156: 155-60

## 5. VÍAS BILIARES, VESÍCULA BILIAR E HÍGADO.

Jorge A. Sivorí

Colaboradores: Oscar Mazza y Adrián Gadano

### Fisiopatología de la vía biliar principal y accesoria

#### Recuerdo Anatómo-funcional

El árbol biliar se origina en el polo biliar de las células hepáticas o hepatocitos, que forman los

espacios de Hering, por los cuales la bilis llega a la vía biliar. La primera estructura de la vía biliar intrahepática está constituida por los ductulos, pequeñas estructuras con un diámetro menor de 20 µm. Estos convergen formando los ductos interlobulares, que poseen un diámetro de 20 a 100 mm, y constituyen la primer estructura biliar acompañada de un pedículo portal y arterial. A continuación, se encuentran los ductos septales y segmentarios, con un diámetro de 100 a 400 µm, formándose finalmente los ductos hepáticos, que poseen un tamaño de entre 400 y 800 µm. La confluencia final de los ductos forma los conductos biliares segmentarios, que convergen dando origen a los conductos hepáticos derecho e izquierdo, el conducto hepático común y, finalmente, el colédoco<sup>5</sup>. En la desembocadura de la vía biliar en el duodeno, se encuentra el esfínter de Oddí, formado por fibras de músculo liso, cuya función es regular el pasaje de la bilis al intestino.

El epitelio de los conductos biliares está formado por una capa de células cuya forma varía de cuboidea a columnar, y que asienta sobre una membrana basal. Constituye el 3 al 5 % del total de células hepáticas. Se puede distinguir claramente, en su membrana celular, un polo basolateral, que comprende las caras adyacentes a la membrana basal y las laterales, y un polo apical o luminal, cubierto por numerosas microvelosidades.

Estas células epiteliales han sido llamadas colangiocitos, y poseen un origen embriológico controvertido. Anteriormente, se las consideraba derivadas de una célula madre (*stem cell*) proveniente de las estructuras biliares extrahepáticas. Recientemente ha surgido evidencia de que provenirían de células precursoras parenquimatosas (hepatoblastos) diferenciadas a epitelio biliar<sup>6</sup>.

La irrigación sanguínea de la vía biliar proviene de la arteria hepática, a través de una red periductal de pequeños vasos, llamada Plexo Vascular Peribiliar. El drenaje venoso se realiza hacia los sinusoides hepáticos<sup>6</sup> (Figura 1).

La vía biliar accesoria está conformada por la vesícula biliar: una estructura diverticular unida a la vía principal por el conducto cístico. Posee en sus paredes una capa muscular cuya capacidad contráctil provoca el vaciamiento de la misma ante determinados estímulos. El revestimiento interno está formado por un epitelio columnar simple. De esa manera, el pasaje de la bilis al intestino se regula en forma conjunta por la contracción de la

pared vesicular y la relajación del esfínter de Oddi. La CCK o Colecistoquinina, una hormona producida por las células epiteliales del tubo digestivo superior y liberada por la presencia en el intestino de grasas o proteínas parcialmente digeridas, constituye el principal estímulo para este mecanismo. Una vez liberada a la luz intestinal, la CCK pasa a la circulación sanguínea produciendo la contracción vesicular al llegar a esta última. El estímulo vagal desencadenado en la fase cefálica de la digestión tiene también influencia positiva, aunque en menor grado, sobre este proceso. Existe, además, una compleja interacción entre otros péptidos gastrointestinales (bombesina, sustancia P, neurotensina, somatostatina) que intervienen modulando la contracción o relajación de la pared vesicular ante diferentes estímulos<sup>4</sup>. Ante la contracción de las fibras musculares de la vesícula, el esfínter de Oddi se relaja en forma refleja. Al mismo tiempo, cada contracción peristáltica duodenal favorece la relajación del esfínter.

El proceso de formación de bilis se origina en el hepatocito. En él se puede diferenciar claramente un polo basolateral (en contacto con la membrana sinusoidal y la basal) y un polo apical (en contacto con los canaliculos biliares), correspondiendo al 90% y al 10% de la superficie celular, respectivamente. Allí, comienza un proceso secretorio osmótico de solutos, que son captados de la circulación sinusoidal y transportados a la luz de la vía biliar. Si bien el flujo biliar es altamente dependiente de la concentración de sales biliares en la bilis, parte del mismo se mantiene constante aún en ausencia total de sales (flujo biliar independiente de sales biliares).

El primer paso celular es la captación por la membrana basal, de los ácidos biliares y otros componentes osmóticamente activos de la bilis, como la bromosulfotaleína y la bilirrubina. Estas sustancias llegan al polo basolateral del hepatocito unidas a la albúmina, dado que son hidrofóbicas. La captación de las mismas por el hepatocito se produce a través de vías saturables por transportadores de membrana para aniones orgánicos. Se reconocen mecanismos que utilizan el gradiente de  $\text{Na}^+$  extracelular generado por la  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPasa, para el transporte (cotransporte) hacia el interior de la célula. Estos serían los responsables, principalmente, de la captación de sales biliares monoconjugadas, como el taurocólico. Los transportadores independientes del gradiente de  $\text{Na}^+$  serían respon-

sables de la captación de sales biliares no conjugadas y de otros aniones orgánicos. Si bien se creía en la existencia de múltiples y específicos transportadores de aniones, en la actualidad existe evidencia de que serían pocos y multiespecíficos, con una gran variedad y superposición en la capacidad de transportar diferentes substratos<sup>5</sup>.

Una vez en el citoplasma, las sales biliares se unen a proteínas citoplasmáticas para su transporte al polo excretor. El transporte por organelas intracelulares (microtúbulos) de sales biliares incluidas en vesículas y su posterior exocitosis también ha sido estudiado, y sería de suma importancia en la regulación del flujo de sales biliares a través del hepatocito<sup>6</sup>.

La excreción en el polo apical tendría diferentes mecanismos. Los principales corresponden a una familia de bombas de membrana dependientes de ATP. Entre ellas se destaca el transportador canalicular multiespecífico de aniones orgánicos. Este realiza la excreción de gran variedad de aniones, como el Leucotrieno C<sub>4</sub>, conjugados de glutatión, ácido glucurónico (bilirrubina) y sulfatos. Sería el responsable, en gran medida, de generar el flujo biliar independiente de sales biliares hacia el canalículo<sup>7</sup>.

La secreción total diaria de bilis varía entre 700 y 1200 ml. Durante el período interdigestivo, gran parte de la misma es almacenada en la vesícula biliar, donde se concentra aún más por la absorción de agua,  $\text{Na}^+$  y  $\text{Cl}^-$ , a través de un mecanismo activo de transporte de  $\text{Na}^+$ . Así, con una capacidad total de entre 30 y 60 ml, la vesícula puede almacenar hasta el producto de 12 horas de secreción hepática con una bilis concentrada hasta 18 veces con respecto a la producida originalmente.

La bilis es una solución que tiene, principalmente, tres funciones: participar en la digestión de las grasas, solubilizar monoglicéridos y eliminar parte del pool total de colesterol del organismo. El 82% de la bilis es agua. Los principales solutos presentes son los lípidos biliares, constituidos por las sales biliares (67% del total), los fosfolípidos (22%, son, en su gran mayoría, lecitina) y el colesterol (4%). El resto corresponde a bilirrubina, electrolitos y proteínas.

Los ácidos biliares son esteroides del colesterol modificados por el agregado de átomos de carbono y grupos hidroxilo, que le confieren un polo hidrosoluble a la molécula. Participan así en forma activa en la excreción biliar de lípidos y en la

absorción de las grasas de la dieta mediante dos mecanismos: disminuyendo la tensión superficial de las moléculas grasas y formando complejos solubles. Las sales de los ácidos sintetizados por el hígado son secretadas a la bilis (ácidos biliares primarios: Cólico y Quenodesoxicólico) y, en el intestino, son modificadas por la flora bacteriana a ácidos biliares secundarios (Desoxicólico y Litocólico) mediante una enzima  $7\alpha$  dehidroxilasa. Estos ácidos se reabsorben en el íleon distal y, volcados en la circulación portal, son captados nuevamente por el hígado. La epimerización hepática de los ácidos biliares secundarios forma los ácidos terciarios (ácido ursodesoxicólico, principalmente), más hidrofílicos que los otros ácidos y con menor capacidad formadora de micelas. Este proceso, llamado «circulación enterohepática», permite recuperar diariamente el 95% de las sales biliares. Además, en la bilis hay presentes proteínas (el 60% provienen del plasma), electrolitos, enzimas y minerales.

El colesterol es un lípido de fundamental importancia en el organismo humano. Tiene su origen en el colesterol exógeno proveniente de la ingesta y absorbido en el intestino, y en el colesterol endógeno sintetizado principalmente en el hígado. Es componente principal de las membranas celulares y precursor de hormonas esteroideas. En la célula hepática, el colesterol puede seguir distintos caminos:

- incorporarse a las membranas celulares
- esterificarse
- formar sales biliares
- excretarse a la bilis

Es prácticamente insoluble en agua. Sin embargo, en la bilis, la presencia de las sales biliares y fosfolípidos aumenta su solubilidad en 1 millón de veces<sup>10</sup>. Esto se debe a la formación de complejos hidrófilos llamados micelas, compuestas por una capa externa de sales biliares y fosfolípidos (micelas mixtas), o de sales biliares solamente (micelas simples) y un núcleo de colesterol o monoglicéridos. El exceso de colesterol puede, además, solubilizarse en las llamadas vesículas, que son formaciones esféricas de dos capas de colesterol y fosfolípidos, capaces de crecer y fusionarse entre sí. Se produce así en la bilis supersaturada, un equilibrio dinámico entre las micelas mixtas, por un lado, y las vesículas con los monómeros de sales biliares y micelas simples, por otro<sup>2</sup>. La relación relativa de las concentraciones de colesterol, sales biliares y fosfolípidos en

la bilis es el factor determinante principal de la solubilización o precipitación del colesterol.

La bilirrubina se encuentra presente en la bilis en concentraciones del 0,3% del total de solutos. Tiene su origen en la degradación del grupo hem de la hemoglobina y, principalmente, de la mioglobina. Es marcadamente hidrofóbica, por lo que circula en la sangre fuertemente ligada a proteínas. Es captada por el hepatocito de la circulación sistémica, y conjugada con ácido glucurónico, lo que le confiere la solubilidad para ser excretada por la bilis, en su mayor parte como diglucurónido. Esta excreción se realiza por un mecanismo activo de secreción contra gradiente de aniones orgánicos. Este mecanismo sería diferente del utilizado para la excreción de sales biliares. El exceso de bilirrubina conjugada que se observa en patologías colestáticas puede eliminarse por el riñón. Una vez en los conductos biliares, la bilirrubina se incorpora a las micelas mixtas. En el intestino es hidrolizada por una  $\beta$ -glucuronidasa que la transforma en urobilinógeno, el cual es absorbido en el intestino y eliminado por hígado y riñón. En la insuficiencia hepato-celular, la excreción se realiza principalmente por riñón, aumentando su concentración en orina.

### Fisiología del epitelio biliar

En la última década, el desarrollo de nuevos modelos experimentales basados en cultivos de células epiteliales biliares y en la preservación de canalículos biliares intactos, ha impulsado un gran avance en el conocimiento de la fisiología y fisiopatología del epitelio biliar<sup>7</sup>.

Dicho epitelio cumple con numerosas funciones, pero nos limitaremos a describir las dos de mayor trascendencia clínica: la producción de bilis y la modulación inmunológica.

#### *Producción de bilis*

Si bien se creía que la bilis era un producto final del metabolismo de hepatocito, se comprende en la actualidad que éste es un proceso en el que intervienen en forma combinada tanto el hepatocito como el colangiocito.

El epitelio biliar contribuye aproximadamente con el 40% del flujo biliar total, y se debe, en gran parte, al aporte de agua y electrolitos a la bilis canalicular.

Este aporte se modula, en gran medida, como respuesta a gradientes electroquímicos y a estímulos hormonales. Estos fenómenos se producen tanto en el polo basolateral como en el apical del colangiocito, por lo que pueden ser analizados, para su mejor comprensión, por separado. La organización estructural de dichas células es semejante a la de otros epitelios secretores. Básicamente, receptores y transportadores dependientes de la  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPasa se encuentran en el polo basal, mientras que ectopeptidasas y algunos transportadores de membrana se encuentran en el polo apical. Las ectopeptidasas están especializadas en la degradación de aminoácidos, y estarían asociadas funcionalmente a transportadores de membrana para permitir la reabsorción de aminoácidos por las células epiteliales<sup>6</sup>.

Podemos encontrar también en la membrana basolateral receptores específicos hormonales que regulan las funciones secretoras del colangiocito:

- Secretina y Vip: estimulan por vía del AMPc
- Somatostatina: inhibe por vía del AMPc
- Acetilcolina: a través del Sistema nervioso autónomo, potenciaría los efectos de la secretina mediante un aumento del  $\text{Ca}^{++}$  intracelular
- Adenosina: Estimula el intercambio  $\text{Na}^+/\text{H}^+$

En la membrana apical, se encuentran receptores para purinas (ATP), que estimulan la salida de  $\text{Cl}^-$  y el intercambio  $\text{NA}^+/\text{H}^+$  de la membrana basolateral.

Las funciones específicas de la membrana celular del colangiocito se resumen en la Tabla 1 y Figura 2.

Existe una correlación directa entre el tamaño del colangiocito y el diámetro de la vía biliar. Se dividen, por lo tanto, en colangiocitos pequeños, medianos y grandes. Las funciones de secreción y control hormonal se realizan solamente en los dos últimos.

### Modulación inmunológica

El epitelio biliar puede ser considerado un verdadero órgano inmunológico, ya que posee la capacidad de producir:

- Interleukina 6
- Tumor Growing Factor  $\beta$
- Endotelina 1
- Proteína quimotáctica de monocitos
- Óxido nítrico

Se reconoce, entonces, su gran capacidad de intervenir en la respuesta inflamatoria sistémica, al igual que otros endotelios del sistema gastrointestinal, ya que:

- produce citoquinas
- produce moléculas de adhesión
- promueve el reclutamiento de glóbulos blancos

### BIBLIOGRAFÍA

1. Arrese M, Pizarro M, Solis N, Accantini L. Adaptive regulation of bile salt transport: Role of bile salt hydrophobicity and microtubule-dependent vesicular pathway. *J Hepatol* 1997; 26: 694-702
2. Donovan JM, Jackson AJ. Accurate separation of biliary lipid aggregates requires the correct intermixed micellar/intervascular bile salt concentration. *Hepatology* 1998; 27: 641-648
3. Meier PJ, Eckhardt U, Schroeder A, Hagenbuch B, Stieger B. Substrate specificity of sinusoidal bile acid and organic anion uptake systems in rat and human liver. *Hepatology* 1997; 26: 1667-1677
4. Ortega López D, Martínez Sarmiento J, Borque M, y col. Estudio de la secreción de sustancia P, neurotensina y somatostatina en pacientes con colélitiasis. *Rev Esp Enf Digest* 1997; 89: 425-429
5. Roberts SK, Ludwig J, Larusso NF. The pathobiology of biliary epithelia. *Gastroenterology* 1997; 112: 269-79
6. Scoazec JY, Bringer AF, Medina JF, et al. The plasma membrane polarity of human biliary epithelial cells: in situ immunohistochemical analysis and function implications. *J Hepatol* 1997; 26: 543-553
7. Tavaloni N. The intrahepatic biliary epithelium: an area of growing interest in hepatology. *Semin Liv Dis* 1987; 7: 280-92
8. Terada T, Ishida F, Nakanuma Y. Vascular plaxus around intrahepatic bile ducts in normal liver and portal hypertension. *J Hepatol* 1989; 8:139-149
9. Trauner M, Meier PJ, Boyer JL. Molecular pathogenesis of cholestasis. *N Engl J Med* 1998; 339: 1127-1227
10. Van Erpecum KJ, Van Berge Henegouwen GP. Gallstones: An intestinal disease? *Gut* 1999; 44: 435-438

### FISIOPATOLOGÍA DE LA LITIASIS BILIAR

En la litiasis de la vía biliar, se deben diferenciar dos grupos de estudio con distintas implicancias en su génesis. Ellos son los cálculos de la vesícula biliar y los cálculos de la vía biliar principal.

### Litiasis vesicular

Hasta mediados de este siglo, se consideró a la litiasis como una enfermedad primaria de la vesícula biliar. La inflamación crónica de la pared condicionaba la formación de los cálculos. Los avances obtenidos en la comprensión de este proceso en los últimos 20 años, han hecho que en la actualidad se considere a la litiasis vesicular como un proceso complejo, con múltiples variables que involucran al metabolismo lipídico, la secreción hepática, la vía biliar, e inclusive al intestino. En la formación de cálculos, podemos identificar distintos procesos que llevan a la formación de tres variedades de litos. Ellos son los cálculos de colesterol, los pigmentados negros y los pigmentados marrones<sup>7</sup>. Los dos primeros se forman en la vesícula en condiciones estériles. Los pigmentados marrones se encuentran casi exclusivamente en la vía biliar principal, asociados a infección bacteriana de la misma, aunque se pueden originar en la vesícula como secuela posterior a episodios de colecistitis aguda. Por ese motivo, serán analizados en el apartado de litiasis de la vía principal. Debe tenerse en consideración que esta clasificación tiene fines prácticos, pero que, en realidad, los cálculos presentan predominio de alguno de los componentes citados, y son excepcionales las variedades puras.

### Cálculos de colesterol

Son la variedad más frecuente de cálculos vesiculares en occidente, representando hasta el 80% de los mismos. Para la comprensión del proceso que lleva a su formación, debemos considerar a la bilis como una solución en equilibrio permanente, que fluye libremente por los canaliculos biliares. Cualquier alteración, tanto en sus componentes como en su fluidez, condicionará la precipitación de los solutos presentes. Se reconocen así tres grandes variables consideradas fundamentales para la litogénesis. Ellas son:

- la sobresaturación de la bilis con colesterol, su principal soluto;
- la aparición de factores que promuevan la nucleación de cristales de colesterol;
- la hipomotilidad de la vesícula como causante de ectasia biliar.

La presencia aislada de alguno de los factores mencionados no es suficiente por sí misma para

desencadenar la formación de los cálculos, sino que deben coexistir los tres para iniciar este proceso. Por lo tanto, es necesaria la comprensión del mecanismo dinámico que culmina con la litiasis.

La génesis de los cálculos de colesterol tiene su origen en procesos físico-químicos desencadenados por alteraciones en la composición lipídica de la bilis. En condiciones normales, la mucosa vesicular favorecería la solubilidad del colesterol en la bilis, al realizar una absorción diferencial de los distintos lípidos biliares. Se ha demostrado, en un modelo aislado de perfusión vesicular, que luego de 5 horas disminuyen las concentraciones molares relativas de colesterol y fosfatidilcolina con respecto a la concentración de sales biliares. Esto produce una disminución del índice de saturación de colesterol biliar. Por otra parte, el incremento de la relación sales biliares/fosfolípidos protege contra la formación de micelas en la bilis<sup>8</sup>.

El factor primario reconocido en la formación de cálculos es la sobresaturación biliar de colesterol debido a un aumento de la secreción hepática del mismo. Si bien existen situaciones puntuales descriptas que producen dicho efecto (Tabla 2), en la mayoría de los pacientes, la sobresaturación de colesterol se debe a un desorden complejo que trae como consecuencia el aumento del *pool* total de colesterol disponible para ser excretado<sup>7</sup>. Esto puede ocurrir por un incremento de la síntesis a partir de una mayor captación de lipoproteínas, o por una disminución de su degradación para la síntesis de ésteres o sales biliares. La apolipoproteína E es una proteína polimórfica que interviene en la captación periférica de colesterol y en su transporte al hígado. Existen tres variantes de la misma (E2, E3 y E4), determinadas genéticamente por tres alelos diferentes. La apo E4 posee una gran capacidad para estos mecanismos, por lo que su presencia determina un aumento en los niveles hepáticos de colesterol. Las personas con apo E4 tienen una incidencia aumentada de aterosclerosis, enfermedad coronaria y cerebrovascular. Se ha encontrado una mayor prevalencia en personas portadoras de cálculos biliares, relacionada con un aumento de las concentraciones biliares de colesterol, lo que sería una primera aproximación a un componente genético en ciertos casos de litiasis vesicular<sup>5</sup>.

En esta bilis saturada, comienza la formación de vesículas de colesterol-lecitina a partir de las micelas saturadas, con un diámetro 10 veces ma-

por al de estas últimas. Si la sobresaturación persiste, las vesículas aumentan considerablemente su enriquecimiento de colesterol por pasaje desde las micelas, crecen, y se fusionan entre sí, transformándose en estructuras multilaminares de mayor tamaño llamadas liposomas. Es precisamente la estabilidad de las vesículas la que determina la estabilidad de la bilis, ya que es el lugar en donde comienza la nucleación de cristales de colesterol monohidratado<sup>5</sup>. Este es un proceso dinámico que consiste en una transición de acúmulos de lípidos precipitables provenientes de las vesículas enriquecidas de colesterol, hacia formas iniciales, intermedias y finalmente maduras de cristales de colesterol. Los cristales, inicialmente, son filamentosos, y evolucionan a formas de diversos aspectos (en arco, aguja, tubular y espiral) hasta llegar a la forma estable laminar<sup>13</sup>. Estas diferentes formas geométricas de cristalización en bilis humana (en arco, aguja, tubular y espiral) tendrían diferentes implicancias en la velocidad y capacidad de nucleación, y en el número de litos vesiculares<sup>16</sup>.

Una consecuencia precoz del aumento del colesterol biliar es la disminución de la contractilidad de la pared vesicular, agregándose entonces el factor de ectasia como contribuyente para la nucleación<sup>9</sup>. Esto se produce por un incremento concomitante del colesterol total de membrana en la célula muscular de la pared vesicular, y un aumento del índice colesterol/fosfolípido en la composición de la misma. Se produce, entonces, una disminución de la fluidez de la membrana plasmática y una alteración del funcionamiento de los receptores proteicos superficiales, así como el de otras proteínas específicas como la Na<sup>+</sup> K<sup>+</sup> ATPasa, y canales de Na<sup>+</sup> y K<sup>+</sup>. Se altera así la respuesta contráctil de la vesícula al estímulo de factores que necesitan mediación por receptores específicos de membrana, como es el caso de la CCK<sup>8</sup>. Los mecanismos celulares de contracción se mantienen intactos, y los cambios en el comportamiento de la membrana plasmática revierten al retornar los niveles habituales de colesterol. En otros estudios, se ha demostrado que ciertos pacientes con litiasis vesicular poseen una alteración estructural en los receptores de membrana de la CCK, que se traduce en una menor capacidad contráctil de la vesícula. Esto implicaría otro componente genético en ciertos subgrupos de litiasis<sup>17</sup>. El embarazo, la diabetes, la obesidad, las dietas hipocalóricas hipograsas y la nutrición parenteral

son situaciones también relacionadas con hipomotilidad vesicular.

Sin embargo, para que la nucleación de los cristales de colesterol comience, es necesaria la presencia de determinados factores que desestabilicen a las vesículas de colesterol. Personas con igual índice de saturación biliar de colesterol pueden tener diferentes velocidades de precipitación. Distintos lípidos, proteínas y electrolitos pueden intervenir favoreciendo o contraponiéndose a la nucleación.

La composición porcentual de las distintas sales biliares tiene gran importancia en la estabilidad de la bilis. Con un mayor componente hidrofóbico (sales secundarias), la estabilidad es menor. Se han descrito varios mecanismos por los cuales puede variar esta relación. Uno sería la consecuencia de la disminución de la contractilidad de la vesícula, incrementando el pasaje de bilis a la luz duodenal, con el consiguiente aumento en la cantidad total de sales disponible para su conversión a sales secundarias. Este hecho incrementa la reabsorción de las mismas, inhibiendo la síntesis de sales primarias en el hígado. Disminuye, entonces, el pool total de sales biliares, que recircula a mayor velocidad y aumenta la concentración relativa de sales hidrofóbicas. Ambos factores son conocidos como favorecedores de la velocidad de nucleación<sup>7</sup>. El segundo mecanismo tendría relación con un aumento en la actividad de la 7 $\alpha$  dehidroxilasa presente en la flora colónica de portadores de litiasis<sup>4</sup>. Por último, el deoxicolato produce un aumento paradójico de la excreción hepática del colesterol al separarlo de la membrana celular en el polo biliar del hepatocito<sup>18</sup>.

Se ha señalado que el intestino delgado tendría implicancias en la litogénesis. En la fase interdigestiva (ayuno), hay un aumento de motilina liberada en el período previo a la fase III de los complejos motores migratrices que produce una contracción moderada de la vesícula con evacuación parcial del 20-30% de su contenido. Ciertos pacientes con litiasis presentan un enlentecimiento del tránsito intestinal que, al prolongarse, distancia los complejos motores disminuyendo los períodos de fase III y la frecuencia de contracción vesicular. Esto aumentaría el tiempo disponible para la nucleación en la vesícula. El exceso de colesterol en la ingesta, como el aumento del deoxicolato intestinal, pueden producir este efecto. El colesterol interferiría en las funciones de las

proteínas de membrana del intestino por mecanismos similares a los descritos en la pared vesicular. El deoxicolato, al ser una sal hidrofóbica, formaría complejos hidrosolubles con los fosfolípidos de membrana de las células intestinales, alterando también las funciones mediadas por proteínas de la membrana celular<sup>10</sup>.

Las proteínas biliares están también implicadas en la formación de cálculos. La mayor parte de las mismas son secretadas en el hepatocito y durante el proceso de concentración biliar dentro de la vesícula, son degradadas o absorbidas (Tabla 3). En ciertos pacientes con litiasis vesicular, se ha descrito un aumento selectivo de glicoproteínas mucinosas, IgG y albúmina, durante el proceso de concentración vesicular de la bilis<sup>12</sup>. Las glicoproteínas mucinosas son proteínas de alto peso molecular, en el cual el 20% se debe a la fracción proteica y el 80% restante a los glicanos. Se ha descrito una amplia variedad de las mismas. Se producen normalmente en el epitelio de la mucosa vesicular, y son almacenadas en gránulos secretorios hasta ser liberadas a la luz vesicular por exocitosis<sup>14</sup>. Existirían varios estímulos para el aumento de la concentración de las glicoproteínas en la litiasis. Uno sería el incremento de precursores de ácidos prostanoides presentes en la bilis litogénica producida directamente por un efecto tóxico local del deoxicolato sobre la mucosa vesicular. Otro mecanismo descrito es la inflamación local de la mucosa por acción de los cristales de colesterol o de los cálculos. La fracción no glicosilada interviene en la formación de puentes disulfuro que forman polímeros de mucina, con el aspecto de un gel que se encuentra sobre la superficie epitelial. Las concentraciones de colesterol en este gel son 3 a 4 veces mayores que en la bilis vesicular, favoreciendo la captación de los cristales de colesterol monohidratado. La unión con el colesterol se realizaría en las regiones no glicosiladas de la mucina<sup>15</sup>.

La síntesis local de IgG, otro reconocido promotor de la nucleación, está a cargo de los plasmocitos de la mucosa. El aumento de su secreción sería consecuencia del proceso inflamatorio local. Finalmente, el aumento de las concentraciones de mucina y de IgG en la bilis produciría la retención por atrapamiento iónico de la albúmina proveniente de la secreción biliar hepática<sup>12</sup>. La albúmina en altas concentraciones es también un factor promotor de nucleación.

El mecanismo final por el cual las proteínas pueden favorecer o interferir en la nucleación del colesterol no ha sido elucidado. Una teoría expuesta recientemente propone que el resultado inhibitorio o promotor sería el balance hidrofóbico/hidrofílico del total de las proteínas presentes en la bilis<sup>1</sup>, al estabilizar o desestabilizar las micelas y vesículas de colesterol. Además, se ha demostrado que ciertas proteínas pueden tener diferentes efectos según la concentración a la que se encuentren en la bilis, a la vez que su conformación espacial puede también modificarse<sup>16</sup>. Esto puede ocurrir con algunas proteínas reactivas de fase aguda que son producidas en el hepatocito.

Los iones de calcio tienen principal participación en la génesis de los cálculos pigmentados, como se verá más adelante. Sin embargo, las sales de calcio han sido encontradas en los núcleos de cálculos de colesterol. Se ha demostrado que en casos de hipercalcemia, se produce un aumento del calcio iónico biliar conjuntamente con una disminución del flujo biliar, incrementando la litogenicidad de la bilis<sup>2</sup>.

El hierro es otro elemento que estaría involucrado en la litogénesis. Se ha descrito que la deficiencia crónica del mismo, hecho frecuente en mujeres en edad fértil, altera el funcionamiento de algunas enzimas hepáticas: disminuye la actividad de la  $7\alpha$  hidroxilasa pero no la de HMG CoA reductasa, alterando la relación colesterol/sales biliares. También, se producirían interacciones con la motilidad de la vesícula por vía del óxido nítrico, y en la nucleación del colesterol, por aumento de los niveles de transferrina<sup>11</sup>.

Los procesos descritos culminan con la formación de un gel mucinoso en la mucosa de la vesícula, con alto contenido de colesterol y cristales de colesterol monohidratado, que finalmente se desprende hacia la luz y se transforma en barro biliar. La hipomotilidad presente en la vesícula produce una evacuación incompleta de la misma, determinando un aumento en la nucleación del colesterol con la consiguiente formación de la litiasis (TABLA 4).

### Cálculos pigmentados negros

Poco se ha avanzado en los últimos años en el conocimiento de los mecanismos de formación de los cálculos negros. Casi con exclusividad, éstos se encuentran en la vesícula biliar, y su formación

ocurre en condiciones estériles. La litiasis pigmentada negra se asocia, con gran frecuencia, a pacientes con hemólisis crónica, cirrosis y resecciones ileales. Por lo general, son múltiples y pequeñas<sup>18</sup>.

En su composición podemos encontrar:

- el pigmento negro, que consiste en una trama insoluble de polivinilo con polímeros de bilirrubinato
- bilirrubinato de calcio
- carbonato y fosfato de calcio
- residuos ricos en glicoproteínas que constituyen entre el 10 y el 60% del peso total

En estos cuadros, el factor común sería un aumento de la secreción de bilirrubina conjugada a la bilis. En condiciones normales, la acción de una  $\beta$  glucuronidasa endógena presente en la vía biliar, degrada formas monoconjugadas, transformándolas en formas no conjugadas, que son insolubles. Estas no precipitan debido a que son captadas por las micelas mixtas, solubilizándolas. Por otra parte, los iones de calcio son ligados por las sales biliares, inhibiendo la formación de bilirrubinato de calcio, sal completamente insoluble. Así, la concentración de bilirrubina no conjugada en la bilis vesicular es, en condiciones normales, de 5 a 20  $\mu$ M.

En los pacientes con hemólisis, se produce un marcado incremento en la excreción de bilirrubina, con un aumento en la fracción monoconjugada. Esta fracción es degradada por las  $\beta$  glucuronidasas, elevando las concentraciones de bilirrubina no conjugada hasta 200  $\mu$ M. En el contexto de un pH biliar favorecedor, se forma fácilmente la sal ácida de bilirrubina y calcio,  $\text{Ca}(\text{HUCB})_2$ , saturando la bilis vesicular. Sin embargo, para que la nucleación comience, deben existir también en estos casos factores favorecedores. No se conoce la existencia de hipomotilidad en la litiasis pigmentada. Existe sí una secreción mayor de gel mucinoso quizás por efecto tóxico sobre la mucosa de los primeros precipitados que, en un principio, se acumula en las criptas glandulares. Las sales de  $\text{Ca}(\text{HUCB})_2$  se ligarían a este gel dando comienzo a la nucleación<sup>7</sup>.

En los pacientes con cirrosis, se cree que convergerían ciertos factores favorecedores de la litiasis. Se ha encontrado en estos enfermos aumento de las fracciones monoconjugadas de bilirrubina presentes en la bilis, en concentraciones directa-

mente relacionadas con la severidad de la enfermedad. También se encontraron disminuidas las concentraciones de sales biliares y lecitina. Estos factores disminuyen la capacidad de solubilización de las formas no conjugadas de bilirrubina, con una menor capacidad de ligar los iones de calcio, favoreciendo así la sobresaturación de la bilis con sales cálcicas de bilirrubina<sup>3</sup>. En pacientes con enfermedad ileal, *bypass* intestinales o intestino corto, el factor común es un aumento en la llegada al colon de sales biliares. Estas transportan bilirrubina no conjugada solubilizada, por lo que el efecto es una mayor cantidad de bilirrubina absorbida en el colon, que realiza, entonces, circulación enterohepática. El resultado es un aumento de la secreción biliar de bilirrubina con las consecuencias antes descriptas<sup>9</sup>.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Ahmed HA, Petroni ML, Abu-Mamdiyyah M, Jazrawi RP, Northfield TC. *Hydrophobic/hydrophilic balance of proteins: a major determinant of cholesterol crystal formation in model bile*. J Lipid Res 1994; 1003: 246-249
2. Ahrendt SA, Ahrendt GM, Pitt HA, Moore EW, Lillemo KD. *Hypercalcemia decreases bile flow and increases biliary calcium in the prairie dog*. Surgery 1995; 177: 435-442
3. Alvaro D, Angelico M, Grandin C, Corradino SG, Capocaccia L. *Physico-chemical factors predisposing to pigment gallstone formation in liver cirrosis*. J Hepatology 1990; 10: 228-234
4. Berr F, Kullack-Ublick GA, Paumgartner G, Munzig W, Hylemon PB. *7 $\alpha$  dehydroxylating bacteria enhance deoxycholic acid input and cholesterol saturation of bile in patients with gallstones*. Gastroenterology 1996; 111: 1611-1620
5. Bertomeu A, Rios E, Zambón D, et al. *Apolipoprotein E polymorphism and gallstones*. Gastroenterology 1996; 111: 1603-1610
6. Brink MA, Slors JF, Keulemans YC, et al. *Enterhepatic cycling of bilirubin: a putative mechanism for pigment gallstone formation in ileal Chron's disease*. Gastroenterology 1999; 116: 1420-1427
7. Carey MC. *Pathogenesis of gallstones*. Am J Surg 1993; 165: 410-419
8. Chen Q, Amaral J, Biancani P, Behar J. *Excess membrane cholesterol alters human gallbladder muscle contractility and membrane fluidity*. Gastroenterology 1999; 116: 678-685
9. Corradini SG, Ripani C, Della Guardia P, et al. *The human gallbladder increases cholesterol solubility in bile by differential lipid absorption. A study using a new in vitro model of isolated intraarterially perfused gallbladder*. Hepatology 1998; 28: 314-322

10. Janciauskiene S, Gerbord MC, Lindgren S. *Effects of serpins on cholesterol crystallization in model bile*. J Hepatol 1998; 29: 541-549.
11. Johnston SM, Murray KP, Martin SA, et al. *Iron deficiency enhances cholesterol gallstone formation*. Surgery 1997; 122: 354-362.
12. Keulemans YC, Mok KS, De Wit LT, Gouma D, Groen AK. *Hepatic bile versus gallbladder bile: A comparison of protein and lipid concentration and composition in cholesterol gallstone patients*. Hepatology 1998; 28: 11-16.
13. Konikoff FM, Laufer H, Messer G, Gilat T. *Monitoring cholesterol crystallization from lithogenic model bile by time lapse density gradient ultracentrifugation*. J Hepatol 1997; 26: 703-71.
14. Madrid JF, Hernandez F, Ballesta J. *Characterization of glycoproteins in the epithelial cells of human and other mammalian gallbladder. A review*. Microsc Res Tech, 1997; 38: 616-630.
15. Nunes DP, Afdal NH, Offner GD. *A recombinant bovine gallbladder mucin polypeptide binds biliary lipids and accelerates cholesterol crystal appearance time*. Gastroenterology 1999; 116: 936-942.
16. Portincasa P, van Erpecum KJ, Renooij W, Gadella M, van Berge Henegouwen GP. *Behavior of various cholesterol crystals in bile from patients with gallstones*. Hepatology 1996; 23: 738-748.
17. Schneider H, Sanger P, Hanisch E. *In vitro effects of cholecystokinin fragments on human gallbladder*. J Hepatol 1997; 26: 1063-1068.
18. Thistle JL. *Pathophysiology of bile duct stones*. World J Surg 1998; 22: 111-1118.
19. Van Erpecum KJ, Van Berge Henegouwen GP. *Gallstones: An intestinal disease?* Gut 1999; 44: 435-438.
20. Xu QW, Scott RB, Tan DTM, Shaffer EA. *Altered migrating myoelectrical complex in an animal model of cholesterol gallstone disease: the effect of erythromycin*. Gut 1998; 43: 817-822.

## LITIASIS DE LA VÍA BILIAR PRINCIPAL

Podemos clasificar la litiasis de la vía biliar en dos grandes grupos. El primero de ellos corresponde a la litiasis que se forma de *novo* en la vía biliar principal, es la que se denomina litiasis primaria. El segundo es el de la llamada litiasis secundaria, aquella que se ubica en la vía biliar luego de haber migrado desde la vesícula biliar.

### Litiasis Primaria de la vía biliar

Desde el estudio fisiopatológico de la litiasis canalicular, se ha encontrado evidencia suficiente para diferenciar claramente los mecanismos de formación de las litiasis intrahepáticas de las

extrahepáticas, por lo cual las describiremos por separado.

### Litiasis intrahepática

1. **Litiasis pura de colesterol:** son similares a los cálculos encontrados en la vesícula biliar, pero pueden no estar presentes en ésta. Por lo general, no hay infección biliar como factor desencadenante, ni es posible encontrar mecanismos predisponentes de ectasia. No se asocian, por lo tanto, a estenosis intrahepáticas. Afectan muchas veces a sectores delimitados del árbol biliar, y se cree que su etiopatogenia obedece a déficit local de factores antinucleación. Se ha encontrado en estos pacientes déficit de Apolipoproteína A en la bilis.

2. **Litiasis negra mixta de colesterol:** es la forma más común. Tienen un componente mixto de bilirrubinato de calcio que les confiere el pigmento, pero el peso del lito corresponde en un 50% a colesterol. Si bien la infección tendría un importante rol en su génesis, se desconoce por qué difieren con respecto a los cálculos pigmentados marrones<sup>2</sup>.

### Litiasis extrahepática

**Litos pigmentados marrones:** estos cálculos se desarrollan en la vía biliar como consecuencia de dos factores siempre presentes: ectasia biliar, producto generalmente de estenosis, e infección crónica de la vía biliar por gérmenes anaerobios.

La ectasia biliar es el primer factor condicionante del sobrecrecimiento bacteriano presente en la bilis de estos pacientes. Los cuerpos extraños presentes en la vía biliar pueden iniciar también este proceso. Con la proliferación bacteriana, comienza la acumulación de gel mucinoso y citoesqueletos de bacterias muertas. Luego, comienzan a actuar las distintas enzimas bacterianas sobre diversos componentes de la bilis:

- $\beta$  glucuronidasa bacteriana: similar a la enzima endógena tisular, actúa en un rango de pH de 6 a 8; produce la desconjugación de la bilirrubina, presente principalmente como monoglucurónido, favoreciendo la formación de sales de calcio que precipitan.
- Fosfolipasa A2: actúa sobre la lecitina generando ácido palmítico que se une al calcio como palmitato de calcio, favoreciendo el crecimiento de la litiasis.

- Hidrolasas: producen la hidrólisis de todos los lípidos con uniones ésteres o amidas.
- Hidrolasas de ácidos biliares: generan ácidos biliares libres a partir de sales biliares conjugadas<sup>1</sup>.

La separación del colesterol de sus solubilizadores naturales favorece la precipitación de cristales del mismo, explicando el 10 al 40% de colesterol presente en los cálculos marrones. El agregado posterior de los precipitados de palmitato de calcio y bilirrubinato de calcio completa el proceso de litogénesis<sup>2</sup>.

### Litiasis secundaria

La litiasis secundaria es aquella que proviene de la migración de cálculos vesiculares. Por lo tanto, se compone de cálculos de colesterol o cálculos pigmentados negros. Sin embargo, en ciertas oportunidades dicho cálculo actúa en la vía biliar como cuerpo extraño, favoreciendo los mecanismos descriptos en la formación de litos marrones que se depositan en su exterior. En esos casos, encontraremos cálculos pigmentados marrones, pero el núcleo negro o de colesterol determinará el origen inicial de los mismos.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Carey MC. *Pathogenesis of gallstones*. Am J Surg 1993; 165: 410-419
2. Cetta F. *The role of bacteria in pigment gallstone disease*. Ann Surg 1991; 213: 315-26
3. Thistle JL. *Pathophysiology of bile duct stones*. World J Surg 1998; 22: 1114-1118

### COLANGIOPATÍAS

El desarrollo en el conocimiento de la fisiología de la vía biliar ha llevado a la agrupación de una extensa variedad de patologías que se producen entre los canales de Hering y la ampolla de Váter, bajo el nombre genérico de "colangiopatías". Dado lo extenso de su desarrollo, nos limitaremos a la descripción genérica de las principales patologías que involucran al cirujano.

#### Colangiopatías inmunomediadas

Comprenden una amplia gama de patologías en las que, en su etiopatogenia, intervienen fenómenos inmunológicos.

**Rechazo del injerto hepático.** Podemos diferenciar dos grandes fenómenos que se producen inmunológicamente en el rechazo del trasplante hepático: el rechazo agudo o celular, y el crónico o ductopenico. El primero de ellos obedece a una colangitis no supurada que se acompaña de una endotelitis. La causa radica en la formación de complejos inmunes desarrollados por el huésped contra el epitelio biliar y el endotelio arterial y portal del injerto. El rechazo crónico se manifiesta por la pérdida progresiva de los ductos interlobulares. Esto se debe a una colangitis producida por la expresión aberrante de antígenos de histocompatibilidad HLA II en los colangiocitos, acompañada de infiltración de los mismos por células T.

**Enfermedad injerto contra huésped.** Es un cuadro de colangitis que se observa en pacientes sometidos a trasplante de médula ósea, que tiene como blanco al colangiocito y puede producir pérdidas ductales progresivas. Se desconoce el antígeno específico en el colangiocito que "gatilla" esta respuesta inmune.

**Cirrosis Biliar Primaria.** Este cuadro se observa frecuentemente en mujeres adultas. Se caracteriza por destrucción inflamatoria y, a veces, granulomatosa de pequeños canaliculos biliares. Se cree que tendría una causa autoinmune contra antígenos aún no identificados expresados en la superficie del colangiocito.

**Colangitis autoinmune.** Es una enfermedad colestásica que comparte características clínicas con la cirrosis biliar primaria y la hepatitis autoinmune.

**Colangitis Esclerosante Primaria.** A diferencia de las anteriores, se caracteriza por inflamación y fibrosis de los grandes y medianos conductos biliares intra y extrahepáticos. Afecta a varones adultos jóvenes, y se asocia en el 75% de los casos a enfermedad inflamatoria intestinal. Se debería a la presencia de un péptido común expresado en la superficie de las células epiteliales colónicas y biliares que desencadenaría la reacción inmunológica en ambos órganos.

#### Colangiopatías infecciosas

El epitelio biliar puede ser agredido por agentes infecciosos de etiología viral, bacteriana, micótica, parasitaria y protozoaria. El tema en el que se ha avanzado con mayor éxito en los últimos años ha sido el de las colangiopatías asociadas al virus de la inmunodeficiencia humana.

## Colangiopatías genéticas

**Fibrosis quística.** Se debe a una alteración funcional que se produce en la vía biliar como en otras glándulas exócrinas de los pacientes afectados por esta enfermedad. En ellos se encuentra una disfunción de los canales de cloro de la membrana apical del colangiocito, que produce alteraciones en la secreción de ese ión y del agua hacia la bilis; esta disfunción es la causa de la colangiopatía.

## Colangiopatías por drogas

Una gran variedad de drogas, de las cuales se reconocen más de 20, puede ser causa de colangitis que culminan en ductopenia.

## Colangiopatías vasculares

Cualquier fenómeno micro o macrovascular que produzca hipoflujo o isquemia del plexo vascular biliar, puede acarrear inflamación ductal y fibrosis, con degeneración difusa o segmentaria de colangiocitos.

## Colangiopatías neoplásicas

Se reconoce en diversos modelos experimentales que el epitelio biliar puede proliferar de tres maneras diferentes, en distintos cuadros patológicos.

**Hiperplasia ductular tipo I:** se observa en ratas sometidas a ligadura de la vía biliar. Los colangiocitos proliferan y forman una trama de estructuras tubulares bien definidas, confinadas a los espacios porta.

**Hiperplasia ductular tipo II:** se ve en cuadros severos de hepatitis B y en la cirrosis biliar primaria. Los ductulos biliares proliferantes forman una red tridimensional tortuosa de conductos mal definidos que invaden el parénquima hepático. Se formarían a partir de hepatocitos retrodiferenciados y no de colangiocitos proliferantes.

**Hiperplasia ductular tipo III:** aparece en situaciones experimentales, en las etapas iniciales de carcinógenesis en ratas. Células ovals proliferan formando estructuras tubulares mal definidas y desorganizadas, que invaden el parénquima distorsionando la estructura lobar<sup>1</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Roberts SK Ludwig J, Larusso NF. *The pathology of biliary epithelia*. Gastroenterology 1997; 112: 269-279

## SÍNDROMES DE OBSTRUCCIÓN BILIAR

Se define como colestasis a la obstrucción del flujo de bilis hacia el tubo digestivo. Este cuadro puede deberse a causas congénitas o adquiridas, benignas o malignas, o a obstrucciones parciales o completas, y de localización intra o extrahepáticas.

Dentro de las colestasis intrahepáticas, debemos diferenciar entidades que no se producen por obstrucciones orgánicas de la vía biliar, sino que obedecen a diversos mecanismos que culminan en una disfunción hígato-celular. En estos casos, la cirugía no tiene rol terapéutico alguno. Sin embargo, su importancia radica en la dificultad que puede encontrar el cirujano en ciertas oportunidades, para realizar el correcto diagnóstico diferencial. Es por ese motivo que nos dedicaremos con exclusividad al estudio de las denominadas «ictericias obstructivas» (IO), cuadro de frecuente observación en la práctica de la cirugía hepatobiliar.

## Fisiopatología de la Ictericia Obstructiva

El hígado es un órgano complejo que cumple múltiples funciones metabólicas vitales: metabolismo de hidratos de carbono, lípidos, proteínas y vitaminas; síntesis de proteínas; eliminación de sustancias y metabolitos potencialmente nocivos; y barrera inmunológica. Para su adecuada función, requiere del correcto funcionamiento de los hepatocitos, del sistema reticuloendotelial con las células de Kupffer, y de la integridad funcional y anatómica del epitelio biliar y los conductos excretores.

La obstrucción de la salida del flujo biliar permite que sustancias y elementos normalmente eliminados por esa vía, se acumulen en el árbol biliar a presión mayor que la fisiológica, que es de hasta 25 cm de H<sub>2</sub>O. Esto produce la disrupción de la barrera biliar-sinusoide, refluendo elementos a la circulación sistémica por las venas suprahepáticas.

Uno de los primeros marcadores de colestasis corresponde al aumento de los niveles séricos de

bilirrubina, en su fracción conjugada. Esto se debe a que el aparato microsomal de conjugación se mantiene intacto. Sin embargo, un evento aún más precoz consiste en el aumento de la fracción biconjugada con respecto a la monoconjugada, ya que el enlentecimiento del tránsito de bilirrubina en el hepatocito permitiría una más eficiente conjugación de la misma<sup>21</sup>. Aunque la bilirrubina no compete por la excreción de sales biliares en el hepatocito, induce alteraciones en la excreción de lípidos biliares, que producen una disminución en la excreción biliar de fosfolípidos y colesterol, aumentando sus niveles plasmáticos. Este fenómeno se debería a una interacción intracelular entre las formas conjugadas de bilirrubina y dichos componentes, que dificulta la secreción de los mismos<sup>1</sup>.

Además de este efecto de autointoxicación, la obstrucción biliar prolongada produce consecuencias nocivas tanto a nivel local como a distancia. Se producen fenómenos inflamatorios locales que afectan la arquitectura y funcionamiento del hígado, y la activación de la cascada inmunológica con consecuencias sistémicas. La actividad del sistema retículoendotelial hepático se afecta. La interrupción de la circulación enterohepática de sales biliares causa, a su vez, alteraciones en la barrera inmunológica del intestino.

Debemos comprender, entonces, que los cuadros de obstrucción biliar implican complejos fenómenos patológicos, que comprometen directamente al hígado, pero que, por vías directas o indirectas, pueden involucrar a todos los parénquimas del organismo.

### Fenómenos Locales

Aunque los fenómenos que originan la colestasis varían en cada enfermedad, la injuria hepatocelular es un hecho común a todas, causando disfunción celular aguda y crónica, fibrosis y, por último, cirrosis<sup>41</sup>.

Gran parte de la injuria celular se debe a retención de ácidos biliares hidrofóbicos, que poseen efectos tóxicos directos sobre los hepatocitos<sup>24</sup>.

Las sales biliares pueden producir daño hepático al inducir apoptosis, aunque su modo de realizarlo aún no ha sido esclarecido<sup>7</sup>. Se han descrito dos mecanismos capaces de inducir apoptosis. Uno de ellos involucra receptores específicos de muerte celular, y el otro, mecanismos intracelulares disparados por señales de *stress* celular<sup>28</sup>. Un estu-

dio reciente en ratones determinó la preponderancia de los mecanismos de receptores de membrana tipo Fas en la apoptosis hepática inducida por sales biliares, a la vez que encontró relación directa entre la magnitud de la apoptosis y el daño hepático<sup>22</sup>. Sin embargo, la diferenciación entre apoptosis, necrosis y autólisis no es fácil mediante parámetros bioquímicos<sup>19</sup>.

La fibrosis hepática se caracteriza por la acumulación extracelular de proteínas de matriz. Es un fenómeno que puede ser revertido en su totalidad, recuperando el hígado su estructura histológica normal. Como hemos visto antes, en la colestasis crónica se observa una proliferación de los ductos biliares (hiperplasia tipo I), confinada en sus comienzos a los espacios porta. Progresivamente, se acumula un pequeño número de células inflamatorias alrededor de los colangiocitos, acompañado de un aumento progresivo de la matriz extracelular. En condiciones normales, ésta se compone principalmente de colágeno, glicoproteínas no colágenas y proteoglicanos. Ante la reacción ductular, se incrementa la actividad de las células epiteliales y se estimulan las células mesenquimáticas, entre las que se destacan las *hepatic stellate cells*. Se ha identificado un subtipo de colágeno específico (Tipo XVIII) que tiene participación en la formación de la matriz hepática. Este es producido principalmente por hepatocitos, colangiocitos y *stellate cells*. En la hiperplasia ductular, se observa un aumento significativo de su producción, a expensas de una mayor actividad de las *stellate cells* hepáticas<sup>23</sup>. La proliferación y activación de estas células se produce por estímulos parácrinos y autócrinos de las citokinas liberadas por las células de Kupffer, las células epiteliales y las mismas células mesenquimáticas (Transforming Growth Factor  $\beta$ 1, Basic Fibroblast Growth Factor, Platelet Derived Growth Factor)<sup>12</sup>. Diversas moléculas de la familia del heparan-sulfato proteoglicano, liberadas por las células epiteliales y por las células de Kupffer, tendrían una participación activa en la intermediación de este proceso<sup>33</sup>. Con la persistencia de la colestasis, esta reacción fibroductular puede progresar a la periferia del lobulillo hepático llevando a la fibrosis septal completa. En la colestasis, la mayor síntesis de colágeno ocurre recién luego de 2 a 4 semanas de producida, fenómeno en el que intervendría una proliferación de mastocitos hepáticos que liberarían mediadores favorecedores de este hecho<sup>32</sup>.

## Fenómenos Sistémicos

Los pacientes con ictericia obstructiva tienen un elevado índice de morbimortalidad, si se los compara con pacientes no icterémicos. La principal causa son los cuadros sépticos debidos a gérmenes gram negativos. Sin embargo, la disfunción renal, las coagulopatías, la hemorragia gastrointestinal y la alteración en la cicatrización de heridas también contribuyen a este hecho<sup>18</sup>. La explicación de este fenómeno debe buscarse en múltiples factores patológicos desencadenados por la obstrucción del flujo biliar. Sin duda, muchos de ellos se deben a la activación de la cascada inmunológica, con el consiguiente cuadro de inflamación sistémica.

## Alteraciones inflamatorias e inmunológicas

Las alteraciones en la respuesta inmune producidas en la IO pueden ser analizadas en diferentes aspectos del sistema inmunológico.

Las células de Kupffer constituyen el 85% del total del sistema fagocítico mononuclear del organismo, conocido como el sistema retículo endotelial (SRE). Están ubicadas estratégicamente en la interacción entre la circulación portal y sistémica. Tienen activa participación en la eliminación de antígenos celulares, endotoxinas y bacterias provenientes del tubo digestivo. La activación de las mismas con la posterior liberación de mediadores inmunológicos, constituye un paso fundamental en una adecuada respuesta inmunológica. Sin embargo, la activación persistente y exagerada del sistema monocítico puede llevar a un cuadro de inflamación sistémica y posterior falla multiorgánica.

Se ha observado que la actividad fagocítica del SRE se encuentra disminuida en los cuadros de colestasis, hecho relacionado directamente con las concentraciones en plasma de bilirrubina y endotoxinas, y con la duración de la ictericia<sup>19</sup>. Las células de Kupffer no se encuentran disminuidas en cantidad, sino que inclusive se ha observado una duplicación de las mismas. Sin embargo, se reduce la expresión de antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad tipo II, manifestando una cierta dificultad para procesar antígenos<sup>20</sup>. La capacidad de eliminar endotoxinas y bacterias provenientes de la circulación portal por parte de las células de Kupffer también se encuentra deteriorada; éste es un fenómeno que comenzaría en las primeras etapas de la IO y se mantendría en el

tiempo<sup>18</sup>. Esta disfunción del sistema inmunológico de hígado comprende también la capacidad de eliminar células tumorales e impedir su crecimiento<sup>18</sup>.

Pero la competencia inmunológica del sistema fagocítico mononuclear parece alterarse en su totalidad en la IO. Estos hechos ocurren tanto en el hígado como en otros órganos del SRE, como por ejemplo pulmón y bazo. La respuesta quimiotáctica de los neutrófilos a la IL8, un importante factor quimiotáctico de PMN (Polimorfonucleares), se encuentra disminuida<sup>21</sup>, así como su capacidad de adhesión<sup>22</sup>.

La inmunidad específica mediada por linfocitos T también se ve alterada en la IO, no así la inmunidad mediada por linfocitos B. La proliferación linfocitaria a estímulos como la Conavalina A se ve disminuida mediante mecanismos que involucran a la endotoxemia presente, entre otros<sup>14</sup>.

La colestasis ha demostrado, en modelos experimentales, afectar la respuesta del organismo a las infecciones virales. En ratas sometidas a ligadura de la vía biliar, la colestasis produjo una disminución de la actividad biológica del interferón interfiriendo en la inducción de proteínas involucradas en la actividad antiviral<sup>23</sup>, y de las células Natural Killer, componentes fundamentales del sistema de defensa contra las infecciones virales<sup>24</sup>.

## *Endotoxemia, translocación bacteriana y barrera intestinal*

La absorción de pequeñas cantidades de endotoxinas desde el intestino a la sangre portal puede ser un fenómeno normal. Sin embargo, en los cuadros de IO la endotoxemia portal o sistémica ocurre hasta en el 50-70% de los pacientes<sup>17</sup>. Si bien han aparecido publicaciones contradictorias sobre este punto, algunos atribuyen este hecho a la limitación del método para detectar antitoxina circulante por técnicas cromatográficas. Mediante la utilización de nuevas técnicas de inmunoensayo para la detección de anticuerpos anti endotoxina en plasma, se ha logrado sólida evidencia de endotoxemia en IO<sup>8</sup>. El origen de la endotoxemia sería una alteración en el eje funcional intestino-hígado, por el cual la endotoxina atravesaría la barrera mucosa intestinal. Habría cuatro mecanismos involucrados para ello:

- disfunción inmunológica intestinal
- lesión directa de la mucosa
- sobrecrecimiento bacteriano intestinal
- endotoxemia *per se*

El deterioro de la capacidad de las células de Kupffer para el *clearance* de las endotoxinas provenientes de la circulación explicaría el elevado índice de endotoxemia sistémica en pacientes con IO<sup>16</sup>.

Es bien conocida la importancia de la endotoxemia en la activación de las células del sistema monocito-macrofágico, estimulando la liberación de citoquinas y disparando la cascada inmunológica. En los casos de ictericia obstructiva, existe una mayor sensibilidad de los macrófagos a los estímulos inmunológicos, con una mayor liberación espontánea e inducida de citoquinas, denotando un estado proinflamatorio en el que intervendría un proceso de *up regulation* en su síntesis<sup>31</sup>. Es interesante que dicha sensibilización no se produce sólo en los macrófagos hepáticos, sino también en los de otros órganos, como bazo y pulmón<sup>24</sup>.

El pasaje de bacterias viables a través de la barrera mucosa intestinal se denomina «trans-localización bacteriana», y ha sido descrito en modelos experimentales de ictericia obstructiva al igual que en otros casos de inflamación sistémica<sup>26</sup>.

La ausencia de sales biliares en el intestino como consecuencia de la obstrucción sería una de las causas de este hecho, debido a sobrecrecimiento bacteriano y disminución en la motilidad del intestino<sup>37</sup>. La endotoxemia también es capaz de favorecer este proceso al disminuir la motilidad del íleon terminal y ciego, aumentando la permeabilidad mucosa<sup>9</sup>.

Es importante entender que tanto la endotoxemia como la translocación bacteriana obedecen a complejas alteraciones en la estructura y función de la barrera inmunológica intestinal. Se ha demostrado un aumento en la permeabilidad mucosa con disminución de la altura de las vellosidades en estudios clínicos, en directa relación con los niveles de bilirrubina en sangre. Pero la respuesta inmunológica del intestino también varía en la colestasis, al igual que en los otros órganos, con una marcada respuesta inflamatoria de fase aguda. Se produce una infiltración mononuclear de la lámina propia con predominio de macrófagos, aumentan las concentraciones de células T activadas, y aumenta la actividad inmunológica de los enterocitos, aumentando la expresión de antígenos mayores de histocompatibilidad clase II. El Interferón  $\gamma$  sería un importante mediador de estos hechos. El aumento de los niveles sistémicos de

IL6 y Proteína C Reactiva denota la activación de procesos inflamatorios. Este estado proinflamatorio del intestino sería, en parte, responsable de iniciar y/o perpetuar tanto los cambios inflamatorios locales como la desmedida respuesta sistémica a ciertos estímulos observada en estos pacientes<sup>42</sup>.

Una vez atravesada la barrera intestinal, las bacterias se encuentran con una segunda línea de defensa en el SRE del hígado. Sin embargo, en animales sometidos a ligadura de vía biliar se han recuperado bacterias viables del hígado, pulmón y bazo. Esto es la manifestación de una disminución de la capacidad bactericida de las células del SRE en la IO<sup>38</sup>. Se ha demostrado que en la IO se produce aumento de los niveles sanguíneos de sales biliares hidrofóbicas (ácidos deoxicólico y quenodeoxicólico), de mayor toxicidad celular que las hidrofílicas. En las células de Kupffer, este hecho provocaría alteraciones funcionales en las membranas y organelas celulares que explicarían su menor capacidad bactericida. Al no ser cambios estructurales, estos fenómenos revertirían con la desobstrucción biliar<sup>39</sup>.

### Citoquinas

Se ha estudiado la participación de diversos mediadores inflamatorios en los cuadros de IO. Su verdadero rol y los alcances de sus efectos aún no han sido completamente elucidados.

El Factor de Necrosis Tumoral (TNF) es considerado un mediador principal en la respuesta inflamatoria. Elevadas concentraciones plasmáticas han sido detectadas tanto en modelos experimentales como en pacientes con IO<sup>17</sup>. Gran parte del mismo no sería biológicamente activo<sup>4</sup>. No se conoce con certeza en qué proporción la exagerada producción de TNF $\alpha$  en la IO es responsable de los cuadros de insuficiencia renal y falla multiorgánica observada en estos pacientes. En un estudio experimental, se utilizó un nuevo inhibidor soluble del TNF $\alpha$ , el peg BP-30, que se une específicamente a los receptores de membrana P55, bloqueando su acción biológica. Se observó como resultado una disminución de la infiltración monocitaria solamente en pulmón, sin cambios en la respuesta inmune local en el hígado, y sin mejorar la disfunción renal producida por la ligadura de la vía biliar. Esto pondría de manifiesto que, al menos en estos dos últimos parénquimas, el daño observado no sería mediado por el TNF $\alpha$ <sup>3</sup>.

Existen dos receptores solubles de TNF, P55 y P75, que constituyen fracciones de membrana celular que se liberan ante diversos estímulos inflamatorios. Podrían tener funciones reguladoras de la actividad biológica del TNF, uniéndose a él, inactivándolo y eliminándose por vía urinaria. En ratones con IO, se han encontrado altos niveles de ambos receptores, hecho que podría tener implicancias pronósticas de mortalidad<sup>3</sup>.

La IL6 aumenta en ratas sometidas a ligadura de la vía biliar. Luego de un incremento transitorio posoperatorio, se eleva en forma significativa a partir del día 12, demostrando un cuadro de respuesta inflamatoria ante la IO persistente<sup>4</sup>. La IL8 es un conocido factor de quimiotaxis de neutrófilos. Se ha demostrado un aumento de su producción por las células de Kupffer activadas en modelos de IO en ratas<sup>25</sup>.

El Factor de Activación Plaquetario ha sido involucrado en cirrosis hepática en modelos experimentales. Se ha demostrado aumento de su concentración local en el hígado en ratas sometidas a ligadura de la VBP, y serían, probablemente, las células de Kupffer las responsables de su liberación<sup>44</sup>.

El Transforming Growth Factor  $\beta$  (TGF $\beta$ ) es una citoquina que posee capacidad de bloquear la respuesta de las células B, inhibir la proliferación de células T, e inhibir la hematopoiesis. Niveles aumentados de TGF $\beta$  circulante han sido detectados en pacientes con IO, pudiendo explicar, en parte, la inmunosupresión observada en esta patología<sup>2</sup>.

### Alteraciones de la función renal

Las alteraciones en la función renal son frecuentes en los pacientes con IO, y parte de la morbi-mortalidad observada en el período postoperatorio de esta patología se debe a caída de la tasa de filtrado glomerular con la consiguiente insuficiencia renal. Si bien el mecanismo principal por el cual se produce no ha sido identificado, diferentes líneas de investigación han descripto varias condiciones patológicas que se producen en la colestasis.

La disminución del volumen de agua del compartimiento extracelular con hipovolemia marginal en pacientes con colestasis, es un hecho demostrado por técnicas de medición que utilizan marcadores radioisotópicos<sup>26</sup>. Este componente, sin duda, tiene gran importancia, más aún en pacientes deficientemente rehidratados previamente a la in-

tervención quirúrgica; se debe remarcar que todo paciente con IO debería ser considerado como hipovolémico<sup>27</sup>. Los mecanismos homeostáticos de agua y sodio se encuentran alterados. Disminuyen los índices de *clearance* de creatinina, se dispara el sistema ahorrador de Na<sup>+</sup>: Renina-Angiotensina-Aldosterona, y aumentan las concentraciones de vasopresina. Sin embargo, en forma paradójica se produce un marcado aumento del Factor Atrial Natriurético (FAN) que, en condiciones normales, se libera ante un exceso de volumen circulante, para estimular la excreción de Na<sup>+</sup> y agua por el riñón. Así, a pesar de poseer un volumen de agua deplecionado, caída de la función renal, y un estado hiperaldosterónico, la excreción fraccional de Na<sup>+</sup> en estos pacientes se encuentra elevada. Este fenómeno revierte rápidamente luego de la desobstrucción biliar, aún ante el incremento paralelo de volumen circulante<sup>11</sup>. La presencia en la sangre de elementos de la bilis sería el estímulo más importante para la liberación de FAN en la colestasis<sup>28</sup>.

Existen estudios que demuestran, además, ciertos mecanismos directos de lesión renal en la IO. La endotoxemia que se observa en la colestasis sería responsable de la inducción de la enzima óxido-nítrico sintetasa. La elevación persistente de los niveles de óxido nítrico alteraría los mecanismos vasodilatadores mediados por GMP (Guanidil Mono Fosfato) cíclico a nivel del lecho renal. Así, se alterarían el tono y la regulación hemodinámica, causando hipoperfusión y daño renal<sup>16</sup>.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Apstein MD. *Inhibition of biliary phospholipid and cholesterol secretion by bilirubin in the Sprague-Dawley and Gunn rat*. Gastroenterology 1984; 87: 634-638
2. Ayala A, Meldrum DR, Perrin MM, Chaudry IH. *The release of Transforming Growth Factor  $\beta$  following haemorrhage: its role as a mediator of host immunosuppression*. Immunology 1993; 79: 479-484
3. Beierle EA, Vauthey JN, Moldawer LL. *Hepatic necrosis factor-a production and distant organ failure in a murine model of obstructive jaundice*. Am J Surg 1996; 171: 202-206
4. Bemelmans MHA, Greve JW, Gouma DJ, Buurman WA. *Cytokines TNF and IL6 in biliary obstruction in mice*. Hepatology 1992; 15: 1132-1136
5. Bemelmans MHA, Greve JW, Gouma DJ, Buurman WA. *Increased levels of TNF and soluble TNF receptors in biliary obstruction in mice: soluble TNF receptors as prognostic factors for mortality*. Gut 1996; 38: 447-453
6. Bemelmans MHA, Greve JW, Gouma DJ, Buurman

- WA. The effect of anti TNF treatment on circulating TNF and mortality after surgery in jaundice mice. *Br J Surg* 1993; 80: 1055-1058
7. Benz C, Angermüller S, Tox U, et al. Effect of tauroersodeoxycholic acid on bile-acid-induced apoptosis and cytolysis in rat hepatocytes. *Hepatol* 1998; 28: 99-106
  8. Clements WDB, Erwin P, Mc Caigue, et al. Conclusive evidence of endotoxaemia in biliary obstruction. *Gut* 1998; 42: 293-99
  9. Deitch EA, Ma L, Ma WJ, et al. Endotoxin induced bacterial translocation: a study of mechanisms. *Surgery* 1989; 106: 292-300
  10. Ding JW, Andersson R, Stenram U et al. Effect of biliary decompression on reticuloendothelial function in jaundiced rats. *Br J Surg* 1992; 79: 648-652
  11. Gallardo JM, Padillo J, Martín Malo A, et al. Increased plasma levels of atrial natriuretic peptide and endocrine markers of volume depletion in patients with obstructive jaundice. *Br J surg* 1998; 85: 26-31
  12. Grappone C, Pinzani M, Parola M, et al.. Expression of platelet derived growth factor in newly formed cholangiocytes during experimental biliary fibrosis. *J Hepatol* 1999; 31:100-109
  13. Grasl Kraupp B, Ruttkay Nedecky B, Koudelka H, et al. In situ detection of fragmented DNA (Tunel assay) fails to discriminate among apoptosis, necrosis, and autolytic cell death. A cautionary note. *Hepatology* 1995; 21: 1465-1468
  14. Greve JW, Gouma DJ, Soeters PB, Buurman WA. Suppression of cellular immunity in obstructive jaundice is caused by endotoxins. A study with germ free rats. *Gastroenterology* 1990; 98: 478-485
  15. Hirazawa K, Hazama S, Oka M. Depressed cytotoxic activity of hepatic nonparenchymal cells in rats with obstructive jaundice. *Surgery* 1999; 126: 900-907
  16. Inan M, Sayek I, Tel C, Sahin Erdemli I. Role of endotoxin and nitric oxide in the pathogenesis of renal failure in obstructive jaundice. *Br J Surg* 1997; 84: 943-947
  17. Ingoldby CJ, Mc Pherson GAD, Blumgart LH. Endotoxaemia in human obstructive jaundice. Effect of polymixin B. *Am J Surg* 1984; 147: 766-71
  18. Kennedy JA, Clements WDB, Kirk SJ, et al. Characterization of Kupffer cell response to exogenous endotoxin in a rodent model of obstructive jaundice. *Br J Surg* 1999; 86: 628-633
  19. Kimmings AN, SJH van Deventer, H Oberloot, EAJ Rauws, DJ Gouma. Inflammatory and immunologic effects of obstructive jaundice: pathogenesis and treatment. *J Am Coll Surg* 1995; 181: 567-81
  20. Martínez-Ródenas F, Pereira JA, Jiménez W, Gubern JM, Sitges-Serra A. Circulating bile is the main factor responsible for atrial natriuretic factor release in experimental obstructive jaundice. *Br J Surg* 1998; 85: 480-484
  21. Mesa VA, de Vos R, Fevery J. Elevation of the serum bilirubine deconjugate fraction provides an early marker for cholestasis in the rat. *J Hepatol* 1997; 27: 912-916
  22. Miyoshi H, Rust C, Roberts PJ, Bugart LJ, Gores GJ. Hepatocyte apoptosis after bile duct ligation in the mouse involves Fas. *Gastroenterology* 1999; 117: 669-677
  23. Musso O, Rehn M, Saarela J, et al. Collagen XVIII is localized in sinusoids and basement membrane zones and expressed by hepatocytes and activated stellate cells in fibrotic human liver. *Hepatology* 1998; 28: 98-107
  24. O'Neill SO, Hunt J, Filkins J, Gamelli R. Obstructive jaundice in rats results in exaggerated hepatic production of tumor necrosis factor- $\alpha$  and systemic and tissue tumor necrosis factor- $\alpha$  levels after endotoxin. *Surgery* 1997; 122: 281-87
  25. Okamura K, Noshima S, Esato K. Cytokine release during hypoxia reoxygenation by Kupffer cells in rats with obstructive jaundice. *Surg Today* 1999; 29: 730-734
  26. Parks RW, Clements WDB, Syme MG, Pope C, Rowlands BJ, Diamond T. Intestinal barrier dysfunction in clinical and experimental obstructive jaundice and its reversal by internal biliary drainage. *Br J Surg* 1996; 83: 1345-1349
  27. Parks RW, Diamond T, Mc Crory DC, Johnston GW, Rowlands BJ. Prospective study of postoperative renal function in obstructive jaundice and the effect of perioperative dopamine. *Br J Surg* 1995; 81: 437-439
  28. Patel T, Gores GJ. Apoptosis and hepatobiliary disease. *Hepatology* 1995; 21: 1725-1741
  29. Podevin P, Calmus Y, Bonnefils MT, et al. Effect of cholestasis and bile acids on interferon-induced 2'5'-adenylate synthetase and NK cell activities. *Gastroenterology* 1995; 108: 1192-1198
  30. Podevin P, Rosmorduc O, Conti F, et al.. Bile acids modulate the interferon signalling pathway. *Hepatology* 1999; 29: 1840-1847
  31. Puntis MC, Jiang WG. Plasma cytokines and monocyte activation in patients with obstructive jaundice. *J Gastroenterol Hepatol* 1996; 11: 7-13
  32. Rioux KP, Sharkey KA, Wallace JL, Swain MG. Hepatic mucosal mast cell hyperplasia in rats with secondary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1996; 4: 888-895
  33. Roskams T, Rosenbaum J, de Vos R, David G, Desmet V. Heparan sulfate proteoglycan expression in chronic cholestatic human liver disease. *Hepatology* 1996; 24: 524-532
  34. Schmucker DL, Ohta M, Kanai S, Sato Y, Kitani K. Hepatic injury induced by bile salts: correlation between biochemical and morphological events. *Hepatology* 1990; 12: 1216-1221
  35. Scott-Conner CEH, Grogan JB, Scher KS, Bernstein JM, Bailey-Berk C. Impaired bacterial killing in early obstructive jaundice. *Am J Surg* 1993; 166: 308-310
  36. Sitges-Serra A, Carulla X, Píera C. Body water compartments in patients with obstructive jaundice. *Br J Surg* 1992; 79: 553-556

37. Slocum MN, Sittig KM, Specian RD, Deitch EA. *Absence of intestinal bile promotes bacterial translocation*. Am J Surg 1992; 58: 305-310
38. St John Collier D, Pain JA, Wight DGD, et al. *The Kupffer cell in experimental extrahepatic cholestasis in the rat. A light microscopy, immunohistochemical and electron microscopy study*. J Pathol 1986; 150: 187-194
39. Sung JJY, Go MY. *Reversible Kupffer cell suppression in biliary obstruction is caused by hydrophobic bile acids*. J Hepatol 1999; 30: 413-418
40. Swain MG, Tjandra K, Kanwar S, Kubes P. *Neutrophil adhesion is impaired in rat model of cholestasis*. Gastroenterology 1995; 109: 923-932
41. Trauner M, Meier PJ, Boyer JL. *Molecular pathogenesis of cholestasis*. N Eng J Med 1998; 339: 1217-1227
42. Welsh FKS, Ramaden CW, MacLennan K. *Increased intestinal permeability and altered mucosal immunity in cholestatic jaundice*. Ann Surg 1998; 227: 205-212
43. Yanagisaki K, Kubota Y, Tsuji K, et al. *Influence of biliary obstruction on neutrophil chemotaxis*. J Gastroenterol 1988; 33: 536-540
44. Zhou W, Chao W, Levine BA, Olson MS. *Role of platelet activating factor in hepatic responses after bile duct ligation in rats*. Am J Physiol 1992; 263: G587-G592

## HIPERTENSIÓN PORTAL

La hipertensión portal es una complicación grave de la cirrosis y una de las principales causas de muerte en estos pacientes. Este síndrome se caracteriza por un aumento patológico de la presión portal y la formación de colaterales portosistémicas por donde deriva gran parte del flujo esplácnico, sin pasar por el hígado<sup>1</sup>. La fisiopatología de la hipertensión portal ha sufrido profundos cambios en los últimos años. Estos nuevos conocimientos en el área derivan en modificaciones terapéuticas, tanto farmacológicas como quirúrgicas. Este capítulo pretende exponer los mismos con la finalidad de brindar las bases para diseñar estrategias adecuadas de tratamiento.

### 1. Anatomía y fisiología de la circulación intrahepática y del sistema porta en el sujeto normal

#### Macro y microcirculación intrahepáticas

**Vena porta:** se divide a nivel del hilio hepático en dos ramas, derecha e izquierda (80% de los

casos) o en tres ramas, de las cuales dos son destinadas al lóbulo hepático derecho. Las ramificaciones portales intrahepáticas presentan escasas anastomosis. Las variaciones en la presión portal les son transmitidas íntegramente debido a la ausencia de un sistema valvular en la vena porta. Cada rama terminal del sistema porta está separada de cada rama terminal del sistema suprahepático por sinusoides que bordean los hepatocitos.

**Arteria hepática:** se divide igualmente en dos ramas, derecha e izquierda que, como en el trayecto extrahepático, pueden estar sujetas a numerosas variantes. Su división intrahepática tiene lugar respetando la segmentación, existiendo muy escasas anastomosis intraparenquimatosas. Las ramas de la arteria hepática se dividen en arteriolas y éstas, en arteriolas terminales. Existen ramas de estas últimas que desembocan en los sinusoides, principalmente en la región periportal (anastomosis arteriolo-sinusoidales).

**Venas suprahepáticas:** tres venas suprahepáticas principales, derecha, media e izquierda drenan, el hígado desembocando en la vena cava inferior. Existen numerosas anastomosis intrahepáticas. La vena derecha drena todo el segmento posterior del lóbulo derecho y una parte del segmento anterosuperior. La vena media drena el segmento medio del lóbulo izquierdo y una parte del segmento anterior del lóbulo derecho. La vena izquierda drena la parte lateral del lóbulo izquierdo. Existen, asimismo, venas más pequeñas que drenan las regiones posterosuperiores del lóbulo derecho y el lóbulo caudado, desembocando directamente en la vena cava. Las vénulas suprahepáticas recogen el flujo sanguíneo sinusoidal en el centro del acino y convergen en venas llamadas sublobulares que forman las venas suprahepáticas principales.

**Sinusoide hepático:** cuatro tipos de células participan en la estructura del sinusoide hepático: células endoteliales, células de Kupffer, células perisinusoidales o células de Ito y células granulares. El sinusoide se caracteriza por la ausencia de membrana basal y por la presencia de numerosas fenestraciones entre las células endoteliales. Las células perisinusoidales son miofibroblastos y están situadas en el espacio de Disse, entre las células endoteliales y la membrana sinusoidal de los hepatocitos. Se caracterizan por presentar prolongaciones que rodean la barrera endotelial. Pero

la característica más importante es su capacidad de contracción, que le permite regular el flujo sanguíneo sinusoidal y modificar la presión sinusoidal y portal. Para ello, las células perisinusoidales poseen receptores para poderosas sustancias vasoactivas de acción vasoconstrictora o vasodilatadora. Las células perisinusoidales y las células endoteliales tienen un rol fundamental en la regulación de la presión portal, tanto en condiciones normales como patológicas.

**Matriz extracelular:** se dispone en el espacio de Disse y está constituida por fibras colágenas y no colágenas (laminina y fibronectina), y proteoglicanos. Juega un rol mecánico, interviniendo en los intercambios entre la luz sinusoidal y los hepatocitos.

**Inervación intrahepática:** está dada por fibras adrenérgicas que circulan en los espacios porta. A nivel del espacio de Disse, existen varicosidades axonales que hacen contacto con la membrana sinusoidal de los hepatocitos y con las células perisinusoidales. Esta inervación determina efectos importantes sobre la circulación intrahepática.

**Unidad microvascular funcional o acino de Rappaport:** se define como una masa irregular de parénquima no encapsulado, dispuesto entre dos (o más) vénulas suprahepáticas terminales. Su eje, constituido por un espacio porta, contiene una vénula porta terminal, una arteriola hepática, un conductillo biliar, un vaso linfático y fibras nerviosas amielínicas. Los sinusoides parten en ángulo recto en dirección de las vénulas suprahepáticas centrolobulillares.

#### *Regulación de la circulación intrahepática*

El flujo sanguíneo hepático no depende de las necesidades metabólicas del hígado. Están bien establecidas la autorregulación arterial (el aumento de la presión arterial lleva a una vasoconstricción de la arteria hepática) y la respuesta *buffer* de la arteria (el aumento y la disminución del flujo portal llevan a una vasoconstricción o vasodilatación arterial, respectivamente). Este último mecanismo tiene como mediador a la concentración de adenosina en el espacio de Mall. Existen varias formas de regulación que combinan mecanismos nerviosos y humores. La estimulación nerviosa adrenérgica y los agonistas alfa-adrenérgicos llevan a una vasoconstricción de las vénulas porta, las arteriolas hepáticas, los sinusoides y las

vénulas centrolobulillares. Los mecanismos que regulan la microcirculación a nivel de los sinusoides son actualmente mejor conocidos. Los dos mediadores más relevantes en cuanto a la posibilidad de modificar la resistencia vascular intrahepática son la endotelina 1 (ET-1) y el óxido nítrico (ON), ambos de origen endotelial y con roles antagónicos (Figura 1).

La ET-1 es un poderoso vasoconstrictor que participa en la regulación fisiológica de la resistencia vascular intrahepática. Esta sustancia forma parte de una familia de péptidos de 21 aminoácidos (ET-1, ET-2 y ET-3), secretados por las células endoteliales y otros tipos de células<sup>2</sup>. A nivel intrahepático, la endotelina ejerce una acción muy importante sobre receptores específicos promoviendo la contracción de células perisinusoidales y, de esta forma, regulando el tono sinusoidal a través de cambios en la dinámica de la *fenestra* o ventana sinusoidal.

El ON también juega un papel importante en la regulación de la circulación intrahepática. Este potente vasodilatador endógeno sintetizado en las células endoteliales a partir del aminoácido L-arginina, ha sido reconocido como un importante mediador en la regulación del tono del músculo liso vascular<sup>3</sup>. El ON estimula la guanilato ciclasa soluble, que resulta en la formación de GMP cíclico, el cual induce en último término la desfosforilación de las cadenas ligeras de miosina y la relajación muscular. A nivel intrahepático, el ON ejerce su acción vasodilatadora actuando a nivel de las células perisinusoidales. La producción de ON a partir de L-arginina es catalizada por una enzima denominada ON-sintasa de la cual se han identificado al menos tres isoformas diferentes, de las cuales dos pueden producir ON a nivel de la vasculatura intrahepática. Una de ellas es constitutiva, se ubica en células endoteliales y sintetiza ON en respuesta a estímulos fisiológicos (isoforma III); otra es inducible por citoquinas y endotoxinas, y se expresa en una gran variedad de células en condiciones patológicas (isoforma II).

#### *Relaciones anatómicas entre el sistema porta y el sistema cava*

Las derivaciones portocava espontáneas, de acuerdo con su conformación embriológica, pueden ser clasificadas en tres tipos:

1. Derivaciones congénitas fisiológicas: constituidas por pequeños vasos con escasa capacidad para derivar sangre. Se disponen en cuatro niveles:

- a. Nivel cardio-esofágico: unen las venas de drenaje del estómago (venas gástricas cortas y vena coronaria estomáquica) dependientes del territorio portal, con venas de drenaje del territorio esofágico que desembocan en la vena cava superior (ácigos, bronquiales, diafragmáticas, tiroldea inferior).
- b. Nivel umbilical: las vénulas paraumbilicales o, en ocasiones, un segmento aún permeable de la vena umbilical comunican con las venas de la pared abdominal tributarias del sistema cava superior o inferior.
- c. Nivel rectal: el drenaje venoso del recto se organiza en un plexo hemorroidal en el cual la vena hemorroidal superior, que desemboca en la vena mesentérica inferior, comunica con las venas hemorroidales media e inferior que desembocan en la vena cava inferior.
- d. Nivel retroperitoneal: se distinguen las anastomosis del grupo Retzius en los elementos de fijación de duodeno y colon al peritoneo parietal posterior. Esta red comunica ramas de la vena esplénica con venas pancreáticas o diafragmáticas que a su vez comunican a través de venas intermedias con la vena renal izquierda. Asimismo, existen a este nivel anastomosis directas o indirectas entre la vena esplénica y sus ramas y la vena renal izquierda y el tronco gastro-frenocapsulorenal de Gillot y Hureau (inconstante) entre la curvatura gástrica mayor y la vena renal izquierda.

2. Derivaciones congénitas malformativas: son anastomosis embriológicas de gran calibre que no han involucionado, y comunican la vena porta con la vena cava inferior o las venas mesentérica superior o inferior con las venas ilíacas o renales. Estas voluminosas anastomosis pueden ser causa de encefalopatía en algunos pacientes en los cuales no puede demostrarse una hepatopatía significativa.

3. Derivaciones adquiridas: están constituidas por una neovascularización de vasos de pequeño calibre que se forman, generalmente, en regiones de adherencia de órganos.

## 2. Anatomía y fisiología de la circulación intrahepática y del sistema porta en el paciente con hipertensión portal

### *Consecuencias anatómicas de la hipertensión portal*

Un obstáculo al flujo portal, esté situado en el sistema porta, en el hígado mismo o en el territorio venoso suprahepático, provoca en los territorios portal, esplénico y mesentérico una dilatación de los mismos y un aumento en la presión venosa. Este aumento en la presión determina una modificación en los flujos sanguíneos, permitiendo el drenaje de sangre portal en un territorio venoso en el cual la presión es menor (vena cava inferior o superior). Es necesario remarcar que no existe elemento predictivo a favor del desarrollo de una u otra derivación.

*Aumento del calibre de venas:* la acumulación de sangre a nivel del territorio esplácnico es responsable de una esplenomegalia y una dilatación de venas del sistema porta así como del desarrollo de vías de derivación portosistémicas. Esta dilatación, que altera la estructura de la pared venosa, se explica por la ausencia de válvulas y de estructura fibroelástica de las venas del territorio portal. La dilatación de vías de derivación puede ser responsable de várices susceptibles de sangrado. Ellas están situadas en la submucosa de ciertos segmentos del tubo digestivo (esófago, curvatura mayor o, más raramente, duodeno, yeyuno, colon y recto). No está claramente establecido el motivo por el cual son las várices esofagogástricas aquellas que se rompen más frecuentemente. Existen variaciones en función del sitio del obstáculo:

- a. Intrahepático. En la cirrosis, las anastomosis se desarrollan más frecuentemente hacia la región cardiobulbosa y la vena ácigos, formando las várices esofagogástricas, y hacia la vena renal izquierda. Son menos frecuentes la revascularización de la vena umbilical o las derivaciones inferiores a nivel de las venas hemorroidales.
- b. Pre-hepático. Además de la circulación portocava, existe en estos casos una derivación de sangre que alcanza al hígado, contorneando el obstáculo, constituida por venas cuyo trayecto es paralelo al eje de las ramas portales

ocuidas. Esta red venosa periportal, periesplénica o perimesentérica lleva el nombre de «cavernoma».

- c. Supra-hepática. En el síndrome de Budd-Chiari existe un obstáculo a nivel de las venas suprahepáticas o de su terminación a nivel de la vena cava inferior. Este obstáculo es responsable del desarrollo de anastomosis portocava similares a aquellas establecidas en caso de obstrucción intrahepática. Existen, además, anastomosis entre las mismas venas suprahepáticas que llevan a la formación de circulación colateral intraparenquimatosa y subcapsular.

### Consecuencias funcionales de la hipertensión portal

Como en todo sistema vascular, el gradiente de presión a lo largo del sistema venoso portal es el resultado del producto del flujo sanguíneo portal por la resistencia vascular que se opone a ese flujo. El mismo viene determinado por la ley de Ohm:  $P = Q \times R$ , donde P es el gradiente de presión, Q es el flujo sanguíneo en todo el sistema venoso portal, incluyendo las colaterales portosistémicas, y R es la resistencia vascular del sistema venoso portal que representa la sumatoria de la resistencia en serie de la vena porta y del lecho vascular hepático y en paralelo de las colaterales. Por lo tanto, la presión portal puede aumentar por un incremento tanto del flujo sanguíneo portal, como de la resistencia vascular, o por una combinación de ambos factores.

Así como la realización quirúrgica de derivaciones portocavas disminuye el calibre de várices esofágicas y reduce considerablemente el riesgo de ruptura de las mismas, el desarrollo de derivaciones portosistémicas espontáneas que pueden alcanzar el calibre de «shunts» quirúrgicos, debería en teoría acompañarse de efectos comparables. Sin embargo, si bien las grandes vías de derivación espontáneas retardan la formación de várices esofágicas, estos «shunts» no disminuyen el riesgo hemorrágico. El escaso efecto protector se vincula a la fisiopatología misma de la hipertensión portal que incluye, además de un aumento en la resistencia de los territorios vasculares portal y colateral, un marcado aumento del flujo vascular esplácnico.

Esta es la situación en el paciente con cirrosis, siendo la hipertensión portal el resultado del au-

mento de la resistencia vascular intrahepática (cambios fijos principalmente secundarios a la fibrosis) y de una elevación significativa en el flujo sanguíneo tributario del territorio portal (cambios dinámicos secundarios a la acción de mediadores vasoactivos que ejercen efectos vasodilatadores).

A continuación, analizaremos el papel fundamental que juegan los sistemas vasoactivos en la patogenia de la hipertensión portal, ya sea promoviendo un aumento de la resistencia vascular intrahepática o una vasodilatación esplácnica con el consecuente incremento del flujo sanguíneo portocolateral.

### Efecto de los mediadores vasoactivos sobre la resistencia vascular al flujo sanguíneo portal

El factor primario en la fisiopatología de la hipertensión portal es el aumento de la resistencia al flujo sanguíneo portal que puede ocurrir tanto en el lecho vascular intrahepático como en el de los vasos portales y portocolaterales.

**Resistencia vascular intrahepática:** en la cirrosis, el aumento de la resistencia vascular intrahepática se localiza principalmente en el sinusoide hepático y es la consecuencia del trastorno de la arquitectura vascular del hígado, causada por la fibrosis y la formación de nódulos. Sin embargo, existen actualmente fuertes evidencias sobre la participación de un componente activo que puede ser modificado por diferentes estímulos.

Estudios recientes han demostrado niveles plasmáticos elevados de ET-1 en pacientes con cirrosis<sup>4</sup>, en los que el aumento es más marcado a medida que la enfermedad se agrava, alcanzando concentraciones máximas en pacientes con ascitis refractaria o síndrome hepatorenal. Debido a que estos pacientes presentan una marcada vasodilatación y disminución de la volemia arterial efectiva, se postula que el aumento en los niveles de ET-1 serían secundarios a estas modificaciones hemodinámicas con la finalidad de oponerse a la vasodilatación. Asimismo, los niveles de ET-1 en pacientes con cirrosis podrían estar incrementados debido al aumento de endotoxinas o ser el resultado de cambios en la fuerza de rozamiento de la sangre sobre el endotelio vascular («shear stress») secundarios a la circulación hiperdinámica. Por otra parte, se debe considerar que una disminución en el metabolismo hepático de esta sustancia puede jugar un papel importante en el aumento de su

concentración plasmática. Existen numerosas evidencias para considerar que los niveles elevados de endotelina en el paciente con cirrosis favorecen el aumento de la resistencia vascular intrahepática y, en consecuencia, participan en la fisiopatología de la hipertensión portal. La infusión de ET-1 incrementa significativamente la presión portal en modelos experimentales de cirrosis, en donde se ha demostrado un aumento en la expresión de receptores específicos a nivel de las células perisinusoidales. En este sentido, ha sido recientemente demostrado que la administración de bosentan, un antagonista de los receptores para ET-1 determina una disminución de la presión portal en animales con cirrosis experimental<sup>5</sup>.

Estudios realizados en hígado aislado han demostrado que otras sustancias vasoconstrictoras, como la angiotensina II, la vasopresina y la norepinefrina, aumentan la resistencia vascular intrahepática en animales cirróticos. Los niveles plasmáticos elevados de estos tres factores vasoactivos que se observan usualmente en la cirrosis, pueden también contribuir al aumento de la presión portal por su efecto a nivel de la resistencia vascular intrahepática.

Como ha sido mencionado previamente, el ON puede contribuir al tono vascular basal en el lecho portal intrahepático. En este sentido, se ha descrito la presencia de la ON sintasa endotelial constitutiva en células endoteliales sinusoidales y de venas hepáticas, como así también en las células perisinusoidales<sup>6</sup>. Asimismo, se ha demostrado que la síntesis de ON se encuentra disminuida en el hígado cirrótico en comparación con el hígado normal. Estos mismos autores comunicaron una disminución de la presión portal en ratas cirróticas luego de la transferencia *in vivo* del gen de la ON sintasa endotelial constitutiva<sup>7</sup>. Estos hechos sugieren que una disminución de la liberación de ON en el hígado cirrótico puede contribuir al aumento de la resistencia vascular intrahepática y, de esta manera, a la fisiopatología de la hipertensión portal.

**Resistencia portocolateral:** el grado de hipertensión portal se relaciona con la severidad de la insuficiencia hepatocelular en los pacientes con cirrosis y determina el desarrollo de una circulación colateral portosistémica. El desarrollo de esta circulación colateral se produce fundamentalmente por la apertura, dilatación e hipertrofia de lechos vasculares preexistentes. Asimismo, recientemente

se ha sido demostrado que un componente de angiogénesis activa puede estar involucrado en la formación de estas colaterales.

A medida que progresa la hipertensión portal, más del 90% del flujo sanguíneo portal puede derivarse por la circulación colateral. En estas circunstancias, es importante considerar que la resistencia vascular de estos vasos puede tener una marcada influencia tanto sobre la resistencia total al flujo sanguíneo portal como sobre la presión portal. Se debe considerar que estos vasos contienen cantidades importantes de músculo liso y pueden sufrir cambios en su diámetro al ser estimulados por sustancias vasoactivas. La resistencia de la circulación colateral, si bien es menor que la del hígado cirrótico, resulta mayor que la del hígado normal. Hasta la actualidad, los elementos que modulan la resistencia colateral no son bien conocidos. Se ha observado que los vasos colaterales son, probablemente, sensibles a la serotonina<sup>8</sup>, que aumenta notablemente la resistencia de los mismos.

#### Efecto de los mediadores vasoactivos sobre la circulación sistémica y esplácnica asociada a la cirrosis

Es bien conocido que los pacientes con cirrosis e hipertensión portal presentan un síndrome de circulación hiperdinámica caracterizado por una vasodilatación sistémica y esplácnica, hipotensión arterial, aumento del gasto cardíaco y disminución de la resistencia vascular sistémica<sup>9</sup>. Como ha sido mencionado, la vasodilatación esplácnica al aumentar el flujo sanguíneo en dicho territorio, aumenta y mantiene la hipertensión portal. Se han sugerido varios mecanismos para intentar explicar estas alteraciones hemodinámicas. Diversos estudios experimentales y clínicos han sido dirigidos a estudiar el papel que juegan las diferentes sustancias vasodilatadoras. Estudios de circulación cruzada realizados entre animales sanos y con hipertensión portal han demostrado el desarrollo de vasodilatación sistémica y esplácnica en el recipiente normal, indicando que agentes humorales transferibles están implicados en la patogénesis de las alteraciones hemodinámicas asociadas a la hipertensión portal. Se han propuesto varias sustancias vasodilatadoras de origen endotelial que se metabolizan en el hígado y cuyos niveles pueden incrementarse en la circulación sistémica debido a un aumento en

la producción de las mismas, a la disminución del metabolismo hepático ocasionado por la enfermedad y/o a la formación de circulación colateral porto-sistémica. En este sentido, existe una evidencia creciente indicando que el ON y la  $PGI_2$  pueden jugar un papel importante en la patogenia de estas alteraciones circulatorias<sup>10</sup>. Se ha observado que pacientes con cirrosis presentan niveles plasmáticos elevados de  $PGI_2$ , como así también se ha encontrado aumentada su liberación en la vena porta de ratas con hipertensión portal<sup>11</sup>. Asimismo, se ha demostrado que la inhibición de su síntesis a través de la administración de indometacina reduce la circulación hiperdinámica y la presión portal tanto en pacientes con cirrosis como en ratas con hipertensión portal. En un estudio más reciente, se ha demostrado un aumento de la expresión de la ciclooxigenasa I, enzima que cataliza la síntesis del precursor de la  $PGI_2$ , en la vena mesentérica de ratas con hipertensión portal, sugiriendo que los productos de la ciclooxigenasa contribuyen, en parte, al mantenimiento de la hiperemia esplácnica de la hipertensión portal<sup>12</sup>.

En 1991, Vallance y Moncada<sup>13</sup> sugirieron que el ON podría jugar un papel importante en las alteraciones de la hemodinámica sistémica y esplácnica que se observan en la hipertensión portal. En este sentido, la inhibición específica de la síntesis de ON en modelos experimentales de cirrosis mediante la administración de L-NNA, ocasiona una marcada vasoconstricción en el territorio sistémico, manifestada por un aumento significativo de la presión arterial media, una disminución del gasto cardíaco y un incremento de la resistencia vascular sistémica. Estos cambios se acompañan de un aumento de la resistencia vascular esplácnica con la consecuente reducción del flujo sanguíneo portal. Por otra parte, otros estudios han demostrado que la inhibición de la síntesis de ON revierte la hiporeactividad a vasoconstrictores endógenos y exógenos en ratas con hipertensión portal prehepática<sup>14</sup>. Asimismo, se ha constatado que los pacientes cirróticos presentan una producción endógena aumentada de ON<sup>15</sup> así como niveles plasmáticos y urinarios aumentados de nitritos y nitratos, productos finales del metabolismo del ON. Todos estos hechos sugieren fuertemente que el ON es responsable, al menos en parte, de las alteraciones hemodinámicas que se asocian a la hipertensión portal, incluyendo la vasodilatación y la hiperemia esplácnica que incrementa la presión

portal. El mecanismo por el cual se produce el aumento de la síntesis de ON en la hipertensión portal no está aún bien definido. De los estudios experimentales se deduce que el aumento de la síntesis de ON en la hipertensión portal puede deberse tanto a una hiperestimulación de la sintasa constitutiva como a la formación *de novo* de la enzima inducible. La hipótesis de Vallance y Moncada propone que la endotoxemia frecuentemente observada en la cirrosis, puede inducir la expresión de la ON-sintasa inducible. Sin embargo, en estudios recientes realizados en ratas con cirrosis, que presentan endotoxemia tanto portal como sistémica, se ha demostrado que la inhibición selectiva de la enzima inducible no ocasiona cambios hemodinámicos sistémicos o espláncnicos, ni revierte la hiporeactividad vascular, lo cual sugiere que esta vía enzimática no estaría involucrada<sup>16</sup>. Por el contrario, el análisis global de la información disponible demuestra que la ON-sintasa constitutiva, la cual es activada por un aumento de la fuerza de rozamiento o *shear stress*, puede representar el mecanismo principal de la excesiva formación de ON en la hipertensión portal.

*¿Cuáles son las consecuencias de las alteraciones hemodinámicas sistémicas y espláncnicas secundarias al aumento de vasodilatadores endoteliales?*

La vasodilatación esplácnica determina un aumento del flujo portal, el cual mantiene y agrava la hipertensión portal, contribuyendo entonces a graves complicaciones, como la hemorragia digestiva por ruptura de várices esófago-gástricas. La derivación de este hiperflujo a través de colaterales le resta aporte sanguíneo al hígado cirrótico y favorece el pasaje de toxinas que escapan al metabolismo hepático. Esto contribuye con el desarrollo de encefalopatía portosistémica.

En el territorio sistémico, la vasodilatación arterial determina la activación de barorreflejos arteriales y cardiopulmonares que activan el sistema nervioso autónomo, el sistema renina-angiotensina-aldosterona y la secreción no-osmolar de vasopresina. Las repercusiones de la vasodilatación arterial, así como la activación de los diferentes sistemas vasoactivos en el territorio renal, son muy marcadas, induciendo la retención de sodio y agua y contribuyendo con la formación de ascitis; por otra parte, el efecto vasoconstrictor de la norepinefrina y de la angiotensina determina

cuándo son máximos la caída marcada del filtrado glomerular y el desarrollo de síndrome hepatorenal.

La vasodilatación también juega un papel importante a nivel pulmonar, alterando la relación ventilación/perfusión y determinando una hipoxemia que se observa en una tercera parte de los pacientes con cirrosis (síndrome hepato-pulmonar), y podría intervenir en la fisiopatología de la encefalopatía hepática al incrementar la superficie de difusión en la vasculatura cerebral y favorecer el pasaje de amonio y agua.

En base a lo expuesto previamente, podemos decir que las alteraciones hemodinámicas sistémicas y espláncnicas en los pacientes con cirrosis son relevantes ya que contribuyen al desarrollo de las complicaciones más graves de esta enfermedad. El endotelio vascular es la fuente de importantes mediadores que dan cuenta de buena parte de estas alteraciones. Otros vasodilatadores también han sido involucrados en la patogenia de la vasodilatación esplácnica, como el glucagon, los ácidos biliares, neuropéptidos, adenosina, endotoxina y hormonas gastrointestinales. Sin embargo, los datos de la literatura son controvertidos y la evidencia disponible hasta la actualidad es escasa.

### 3. Implicancias terapéuticas

Se han revisado en este capítulo los últimos avances en relación con la fisiopatología de la hipertensión portal. El continuo conocimiento de las bases fisiopatológicas de la hipertensión portal ha permitido ampliar sustancialmente el espectro de posibilidades terapéuticas aplicables a pacientes que presentan esta complicación. La reducción del aumento en el flujo sanguíneo portal mediante diversos vasoconstrictores ha demostrado ser eficaz tanto en la profilaxis primaria y secundaria del sangrado digestivo como en el tratamiento del episodio hemorrágico agudo. Debido a que la circulación hiperdinámica se acompaña y es mantenida por un síndrome hipervolémico, un régimen hiposódico sumado a espironolactona también se ha mostrado eficaz para reducir la presión portal en estos pacientes. Asimismo, la reducción del componente dinámico de la resistencia vascular intrahepática mediante la administración de dadores de ON o bloqueo de vasoconstrictores que actúan en este territorio (endotelina o angiotensina II), será de gran interés para el tratamiento de estos pacientes en

un futuro cercano. La posibilidad de manipular genéticamente a estos pacientes introduciendo en el territorio intrahepático genes que codifiquen para mediadores vasodilatadores o que bloqueen mecanismos vasoconstrictores también ha de ser considerada en los próximos años.

El advenimiento de la derivación portosistémica percutánea intrahepática (TIPS) ha tenido un impacto relevante en el manejo de pacientes con hipertensión portal, logrando una disminución rápida y eficaz de la resistencia intrahepática fija sin necesidad de tener que someter al paciente a una cirugía de derivación portosistémica.

Mucho queda aún por dilucidar, fundamentalmente en relación a identificación y bloqueo de mecanismos de fibrogénesis (responsables de cambios estructurales o fijos). En este sentido, desde una base fisiopatológica, un desafío importante consistirá en el desarrollo de drogas antifibróticas o genes que interfieran con los mecanismos de fibrogénesis que conducen al aumento de esta resistencia. Nuevas investigaciones en estas áreas permitirán en el futuro el desarrollo de nuevas opciones terapéuticas para el tratamiento de pacientes afectados por esta complicación.

### Abreviaturas

AA: ácido araquidónico  
AMPc: adenosin monofosfato cíclico  
COX: ciclooxigenasa  
DAG: diacilglicerol  
ET-1: endotelina 1  
ET-2: endotelina 2  
ET-3: endotelina 3  
GMPc: guanosin monofosfato cíclico  
ON: óxido nítrico  
ONs: sintasa del óxido nítrico  
PGI<sub>2</sub>: prostaglandina I 2  
PKC: proteína quinasa C  
L-NNA: L-nitro-N-arginina  
TIPS: derivación portosistémica percutánea intrahepática

### BIBLIOGRAFÍA

1. Bosch J, Pizcueta P, Feu F, García-Pagán JC, Rodés J. Pathophysiology of portal hypertension. *Gastroenterol Clin North Am* 1992; 21: 1-14.
2. Rockey D, Welsiger R. Endothelin induced contractility of Stellate cells from normal and cirrhotic liver: implications for regulation of portal pressure and resistance. *Hepatology* 1996; 24: 233-240.

3. Moncada S, Higgs EA. *The L-arginine-nitric oxide pathway*. N Engl J Med 1993; 329: 2002-2012.
4. Saló J, Francitorra A, Follo A, et al. *Increased plasma endothelin in cirrhosis. Relationship with systemic endotoxemia and response to changes in effective blood volume*. J Hepatol 1995; 22: 389-398.
5. Sogni P, Moreau R, Gomola A, et al. *Beneficial hemodynamic effects of bosentan, a mixed ETA and ETB receptor antagonist, in portal hypertensive rats*. Hepatology 1998; 28: 655-659.
6. Bathal PS, Grossmann HJ. *Reduction of the increased portal vascular resistance of the isolated perfused cirrhotic rat liver by vasodilators*. J Hepatol 1985; 1: 325-329.
7. Fevery J, Roskams T, Van de Casteele M, et al. *Hepatic nitric oxide synthase in portal hypertension: prospects for gene therapy*. In Therapy in liver diseases, Masson S.A. Ed., 1997; 43-45.
8. Cummings SA, Grossmann RJ, Kaumann AJ. *Hypersensitivity of mesenteric veins to 5-hydroxytryptamine and ketanserin-induced reduction of portal pressure in portal hypertensive rats*. Br J Pharmacol 1986; 89: 501-513.
9. Grossmann RJ. *Hyperdynamic circulation of liver disease 40 years later: Pathophysiology and clinical consequences*. Hepatology 1994; 20: 1359-1363.
10. Sogni P, Moreau R, Gadano A, Lebrec D. *The role of nitric oxide in the hyperdynamic circulatory syndrome associated with portal hypertension*. J Hepatol 1995; 23: 218-224.
11. Guarner C, Soriano G, Such J, et al. *Systemic prostacyclin in cirrhotic patients: Relationship with portal hypertension and changes after intestinal decontamination*. Gastroenterology 1992; 102: 303-309.
12. Hon M-C, Cahill P, Zhang S, et al. *Enhanced cyclooxygenase-1 expression within the superior mesenteric of portal hypertensive rats: role in the hyperdynamic circulation*. Hepatology 1998; 27: 20-27.
13. Vallance P, Moncada S. *Hyperdynamic circulation in cirrhosis: A role for nitric oxide?*. Lancet 1991; 337: 776-778.
14. Gadano A, Sogni P, Yang S, et al. *Endothelial calcium-calmodulin dependent nitric oxide synthase in the in vitro vascular hyporeactivity of portal hypertensive rats*. J Hepatol 1997; 26: 678-686.
15. Sogni P, Garnier P, Gadano A, et al. *Endogenous pulmonary nitric oxide production measured from exhaled air is increased in patients with severe cirrhosis*. J Hepatol 1995; 23: 471-473.
16. Gadano A, Sogni P, Heller J, et al. *Vascular nitric oxide production during the development of two experimental models of portal hypertension*. J Hepatol 1999; 30: 896-903.

## RESECCIÓN Y REGENERACIÓN HEPÁTICA

### 1. INTRODUCCIÓN

En los últimos años, importantes avances técnicos, imagenológicos, de anestesia y de manejo perioperatorio han hecho de la hepatectomía un recurso quirúrgico más eficaz y seguro en el tratamiento de tumores hepáticos benignos y malignos<sup>1</sup>. El uso de la ultrasonografía intraoperatoria ha sido de suma utilidad para el diagnóstico y la demarcación de las líneas de resección. Modalidades terapéuticas alternativas, como la crioterapia y la termoablación, contribuyen en casos individuales. La mortalidad asociada a la resección hepática no supera actualmente el 1%. Los informes mayores a 10% son inaceptables. Las complicaciones más relevantes como la hemorragia perioperatoria, la necrosis postoperatoria y la fístula biliar son menos frecuentes. Por el contrario, en la medida en que la extensión de las resecciones se ha incrementado, el principal desafío actual de la cirugía hepática es la insuficiencia hepática postoperatoria. A pesar de que su incidencia es baja, su aparición en resecciones amplias, fundamentalmente en pacientes con enfermedad hepática subyacente, continúa siendo una de las principales causas de muerte (1.4 a 2.9%). Estrategias preoperatorias como la embolización de la vena porta con la finalidad de inducir una hipertrofia del hígado remanente, pueden contribuir a disminuir la incidencia de esta complicación, pero, aún así, la insuficiencia hepática postoperatoria no deja de ser un problema mayor debido a la escasez de recursos terapéuticos para su tratamiento. La recuperación de la función hepatocelular dependerá en estos pacientes de la cantidad y calidad de masa hepática remanente, así como también de la capacidad regenerativa de dicho hígado. En este sentido, importantes avances han surgido en los últimos años en relación con la fisiopatología de la regeneración hepatocelular<sup>2</sup>. Esto cobra trascendencia adicional en el área del trasplante hepático, en la cual las resecciones hepáticas, ya sea en relación con bipartición hepática, reducción hepática, trasplante de hígado auxiliar o trasplante de hígado a partir de donante vivo relacionado, son cada día más necesarias, en algunos casos con el objetivo de incrementar la eficacia terapéutica,

en otros con la finalidad de incrementar el número de órganos disponibles. El presente capítulo pretende actualizar la fisiopatología de la regeneración hepatocelular a partir de la cual surgirán estrategias terapéuticas aplicables a la cirugía contemporánea de resección y trasplante hepático.

## 2. TÉCNICAS DE CONTROL VASCULAR EN LA RESECCIÓN HEPÁTICA

La magnitud de la hemorragia que se presenta en resecciones hepáticas mayores es considerada como uno de los principales factores que incrementan la morbilidad asociada a este procedimiento. Consecuentemente, la limitación de la pérdida de sangre en el curso de la resección es un objetivo primordial para el cirujano hepatobiliar. La resección hepática es realizada en un tejido generosamente irrigado y la pérdida sanguínea puede ser minimizada mediante la interrupción transitoria del flujo sanguíneo hepático. Diversas técnicas de oclusión vascular han sido desarrolladas con este objetivo; su tolerancia hemodinámica en todos los casos, y funcional, principalmente en hígados cirróticos, es crucial en lo que respecta al éxito de la resección.

La interrupción del flujo puede ser efectuada a varios niveles, desde el pedículo hepático a nivel del ligamento hepático-duodenal, hasta las ramas portales segmentarias. La definición de las indicaciones para cada tipo particular de control vascular y la tolerancia del hígado a cada uno de ellos ha sido uno de los avances más importantes en cirugía hepática en la última década.

### "Clampeo" del pedículo hepático

La oclusión del flujo sanguíneo hepático mediante el clampeo del pedículo, inicialmente efectuada por Pringle y comunicada en una remarcable publicación en 1908, es el método más antiguo utilizado para reducir el sangrado a punto de partida de la sección hepática. A pesar de no controlar el sangrado por las venas suprahepáticas, el clampeo del pedículo hepático es simple, rápido y, usualmente, no ocasiona inestabilidad hemodinámica sino leve congestión en el territorio venoso esplácnico. El hígado normal puede tolerar más de una hora de clampeo del pedículo hepático y clampeos de hasta una hora con buena tolerancia han sido reportados en pacientes con cirrosis y

función hepatocelular conservada. En algunos casos, el clampeo intermitente puede beneficiar a pacientes con enfermedad hepática subyacente, alternando periodos de 10-15 minutos de clampeo con periodos de 5-10 minutos de desclampeo.

### "Clampeo" portal selectivo

Este método de control vascular selectivo puede aplicarse a hepatectomías derechas o izquierdas y a resecciones segmentarias. Tiene la ventaja de reducir considerablemente las pérdidas sanguíneas del territorio hepático y de disminuir la congestión esplácnica que se asocia a la maniobra de Pringle.

La perfusión de diferentes sectores o segmentos puede ser interrumpida selectivamente por la ligadura de ramas portales a nivel suprahepático o la oclusión temporaria de las mismas dentro del hígado. La maniobra requiere la sección del hígado por encima y por debajo de los pedículos portales a nivel de las fisuras hepáticas correspondientes topográficamente. La línea de demarcación entre el tejido hepático privado de irrigación y el parénquima normalmente perfundido puede ser seguida como límite de la resección anatómica.

La oclusión con balón de ramas portales segmentarias es una técnica novedosa en el control vascular intraparenquimatoso. Mediante el uso de ultrasonografía intraoperatoria, se identifica la rama portal que irriga el segmento a resecar y se procede a la punción de la misma para introducir un catéter-balón que, al ser inflado, interrumpe el aporte sanguíneo al segmento correspondiente. Clampeando la rama correspondiente a nivel hilar se logra la exclusión vascular total del segmento. Puede inyectarse azul de metileno por el catéter permitiendo la marcación del área irrigada por la rama portal ocluida. Esta técnica permite la resección segmentaria del parénquima con escaso riesgo hemorrágico y es de particular interés en pacientes con cirrosis, en quienes se busca preservar la máxima cantidad de parénquima funcionante. Una ventaja adicional de esta técnica en pacientes con hepatocarcinoma es la disminución del riesgo de diseminación del tumor a través de las ramas portales.

### Exclusión vascular total

En caso de tumores muy extensos en los cuales se indica una hepatectomía ampliada, o en caso

de tumores en estrecha relación con la vena cava retrohepática o con la confluencia de las venas suprahepáticas, la hemorragia puede prevenirse o reducirse mediante la exclusión vascular completa del hígado. Esta técnica, inicialmente descrita por Heaney y Jacobson en 1975, consiste en clampear simultáneamente el pedículo hepático y la vena cava inferior por encima y por debajo del hígado. La técnica ha probado ser eficaz y segura en resecciones hepáticas mayores, permitiendo períodos de isquemia de hasta 60 minutos, con muy bajo requerimiento transfusional y morbimortalidad. Su principal limitación es el riesgo de inestabilidad hemodinámica asociado a la disminución del retorno venoso. La solución es realizar un *bypass* externo veno-venoso, indicado particularmente en pacientes con deterioro en la función hepática o renal. Modificaciones a esta técnica con clampeo del pedículo hepático y las venas suprahepáticas sin clampeo de la vena cava han sido recientemente descritas. Si bien la exclusión vascular total ha sido utilizada con éxito en pacientes con cirrosis, es de destacar que en estos pacientes la técnica incrementa el riesgo de trombosis portal.

### 3. INSUFICIENCIA HEPÁTICA POSTOPERATORIA

Este síndrome se manifiesta con alteración en la coagulación, hiperbilirrubinemia, ascitis, encefalopatía y, en los casos más severos, fallo multiorgánico y sepsis<sup>1</sup>. Habitualmente, esta complicación es autolimitada, excepto en caso de resecciones muy extensas o en pacientes con cirrosis y escasa capacidad regenerativa. Las consecuencias de esta complicación pueden ser evitadas por adecuadas medidas de prevención y manejo perioperatorio.

#### **Insuficiencia hepática postoperatoria en pacientes no cirróticos**

La principal causa de insuficiencia hepática postoperatoria en pacientes sin cirrosis es la resección hepática masiva. El máximo volumen de parenquima hepático que puede ser resecado en humanos no está claramente establecido. Es fundamental tener en cuenta que en la resección de tumores hepáticos se ocasiona una destrucción del parenquima y, por consiguiente, la cantidad de te-

jido funcional que se pierde no correlaciona exactamente con la extensión anatómica de la resección. Por otra parte, suele existir una hipertrofia compensadora del hígado no afectado y esto debe ser tenido en cuenta en la evaluación preoperatoria de la reserva funcional hepática. El tamaño de la resección es menos importante que la calidad y cantidad de tejido hepático remanente. La experiencia clínica y experimental indica que el riesgo de insuficiencia hepática severa postoperatoria existe cuando la resección supera el 80% de tejido hepático funcional (no tumoral).

La segunda causa de insuficiencia hepática postoperatoria en estos pacientes es la interrupción de la perfusión sanguínea, como ocurre en la exclusión vascular total. La tolerancia a esta técnica puede reducirse marcadamente en caso de tratamiento quimioterápico previo.

#### **Insuficiencia hepática postoperatoria en pacientes cirróticos**

Los pacientes con cirrosis son particularmente sensibles a la insuficiencia hepática postoperatoria, especialmente si presentan algún grado de disfunción hepática previa. La clasificación de Child-Pugh es de utilidad en la identificación de pacientes con alto riesgo de falla hepática postoperatoria.

En pacientes con buena condición clínica (Child-Pugh A o B), la resección quirúrgica continúa siendo la primera opción terapéutica. En líneas generales, puede considerarse que en aquellos que pertenecen a la categoría A, las resecciones pueden extenderse hasta el 50% del parenquima; en los que corresponden a la categoría B, hasta 25% y en los que se incluyen en la categoría C, tan solo es posible la enucleación del tumor. La predicción, prevención y tratamiento de la insuficiencia hepática postoperatoria en estos pacientes es uno de los desafíos más importantes de la cirugía hepática actual. Esta estrategia comprende: a) evaluación de la función hepática preoperatoria; b) estimación de la proporción del tejido funcional hepático que quedará después de la resección; c) predicción del potencial regenerativo del hígado.

Ningún test individual puede predecir adecuadamente el riesgo de insuficiencia hepática postoperatoria que, por el contrario, debe ser estimado por una combinación de factores.

### Tests de función hepática

Autores japoneses han postulado los niveles plasmáticos de bilirrubina como factor predictivo de disfunción hepática posthepatectomía en pacientes con cirrosis. Niveles superiores a 2,0 mg/dl han sido considerados como una contraindicación absoluta a la cirugía; niveles entre 1,5 y 2,0 mg/dl permiten una enucleación simple, sin resección de parénquima funcionante; niveles entre 1,1 y 1,5 mg/dl permiten resección parenquimatosa limitada. La función hepática también puede ser evaluada determinando la albúmina plasmática y los factores de coagulación de síntesis hepática. La determinación del tiempo de protrombina y la concentración de factor V proporcionan una estimación bastante acertada de la posibilidad de disfunción hepática postoperatoria.

### Verde de indocianina

La medición del depuramiento sanguíneo de verde de indocianina (ICG) da en forma precisa una estimación del riesgo de insuficiencia hepática postoperatoria, particularmente en pacientes en la categoría A de la clasificación de Child-Pugh. Este colorante es removido de la circulación exclusivamente por el hígado y el aclaramiento del mismo depende exclusivamente de la función hepatocelular, sin estar influido por la conjugación intrahepática o por la circulación enterohepática (este último factor lo aventaja sobre la bilirrubina y sobre el aclaramiento de bromosulfonftaleína). En un paciente con función hepática normal, la cantidad de ICG que persiste en la circulación 15 minutos después de su inyección (ICG  $R_{15}$ ) debe ser menor al 10%. Estos pacientes pueden ser sometidos a resecciones extensas (hepatectomía derecha, izquierda o ampliada) sin mayores riesgos. Un valor de 11 a 20% permite la resección de solo un sector, mientras que un valor entre 21 y 30% solo permite una segmentectomía. Finalmente, en los pacientes que presentan valores de ICG  $R_{15}$  superiores a 30%, solo es aconsejable la realización de enucleaciones o subsegmentectomías.

### Test de aminopirina

La determinación indirecta del clivaje hepático de aminopirina marcada a nivel hepático mediante la medición de  $CO_2$  radiactivo en el aire espira-

do da una estimación de la función del citocromo p-450, y ha sido utilizada como un predictor de la recuperación de la función hepática en pacientes con cirrosis sometidos a resecciones. Tiene la ventaja sobre la ICG de no estar influido por las derivaciones portocava. Sin embargo, es considerablemente más costoso y en la práctica resulta menos aplicable.

### Estimación del volumen hepático en la planificación de resecciones hepáticas

Pese a que los volúmenes de los distintos sectores y segmentos hepáticos han sido determinados y, por ende, el cirujano puede estimar *a priori* la cantidad total de masa hepática a ser resecada, debe tenerse muy en cuenta que estas estimaciones se basan en un hígado normal y que son inexactas en presencia de un tumor, ya que el tejido neoplásico no es funcionante y, por otra parte, existe una hipertrofia compensadora del parénquima hepático no tumoral. La tomografía axial computada puede medir el volumen de los diferentes sectores y segmentos hepáticos, y el volumen del tumor. Okamoto y colaboradores han creado una fórmula que permite establecer el porcentaje de hígado no tumoral a ser resecado:

$$\begin{aligned} \text{Resección hepática parenquimatosa} &= \\ &= 100 \times [(\text{volumen de hígado a ser resecado} - \\ &\quad \text{volumen del tumor}) / (\text{volumen total del hígado} - \\ &\quad \text{volumen del tumor})] \end{aligned}$$

Esta fórmula, sumada a una estimación de la función hepática y al score de Child-Pugh en pacientes con cirrosis, puede dar una aproximación bastante precisa de la cantidad de tejido hepático que puede ser resecado.

### Nuevas estrategias en la prevención y el manejo de la insuficiencia hepática postoperatoria

Un novedoso y más específico método de prevenir la insuficiencia hepática postoperatoria consiste en inducir una hipertrofia compensadora del hígado contralateral mediante la embolización de la vena porta. La trombosis hepática unilateral conduce a la atrofia unilateral del hígado sin flujo y a la hipertrofia del hígado contralateral. La embolización se realiza bajo control ecográfico, introdu-

ciendo en forma percutánea un catéter en la rama portal derecha o izquierda. Tras realizar una portografía, se inyecta una mezcla de lipiodol y un cemento biocompatible no absorbible. La cirugía debe realizarse tras un período de 6 a 8 semanas para permitir la hipertrofia del hígado contralateral. Esta puede ser estimada por tomografía computada y centellografía hepática. El incremento de la masa hepática puede llegar hasta 40-50%, permitiendo resecciones previamente contraindicadas.

#### 4. BASES FISIOPATOLÓGICAS DE LA REGENERACIÓN HEPÁTICA

El hígado tiene una capacidad única de regular su crecimiento y tamaño. Los hepatocitos constituyen un 90 a 95% de la masa hepática y son normalmente células quiescentes con bajo recambio y larga vida. La masa hepática tiene una relación relativamente constante con la masa corporal total. La relación óptima entre la masa hepática funcional y la masa corporal es el punto crucial en los ajustes del tamaño del hígado que ocurren en los individuos adultos. Las desviaciones con respecto a la relación óptima son rápidamente corregidas. Las disminuciones de la masa funcional del hígado originada por hepatectomía parcial, trasplante *small for size*, o déficit creados por muerte de hepatocitos o injuria, son rápidamente corregidas por el crecimiento hepático que se produce a partir de la replicación del hepatocito<sup>3,4</sup>. En forma similar, el exceso de masa hepática que se produce en los trasplantes *large for size*, la hiperplasia inducida por drogas, y en casos ocasionales de trasplante hepático heterotópico, se corrige a través de una disminución en la masa funcional, que se cree es causada por la apoptosis del hepatocito, proceso que persiste hasta que se alcanza la relación óptima entre la masa funcional hepática y la masa corporal.

Luego de resecciones mayores en humanos, la restauración de la capacidad metabólica y funcional del hígado puede evidenciarse a las 2 o 3 semanas. El restablecimiento de la masa hepática normal puede ocurrir dentro de los 6 meses.

La mayor parte del conocimiento sobre el proceso de regeneración hepática se ha obtenido por estudios realizados luego de la hepatectomía parcial en ratas y ratones de laboratorio. Este sistema experimental permite el estudio de los eventos que hacen replicar a los hepatocitos quiescentes

y luego retornar a su estado normal no proliferativo, cuando la masa del hígado se ha recuperado. A pesar de que los aspectos moleculares del crecimiento hepático en humanos no se han examinado aún detalladamente, existen razones para creer que los estudios en animales son enteramente aplicables a la comprensión de los mecanismos que regulan el crecimiento del hígado humano.

Lleva casi un siglo el estudio de la regeneración hepática luego de la hepatectomía parcial pero ha sido en los últimos años en los que se han reportado numerosos estudios sobre la expresión de genes específicos, factores de crecimiento, actividad enzimática y cambios bioquímicos, moleculares y morfológicos que ocurren durante el proceso de regeneración<sup>2</sup>. La regeneración hepática es un clásico problema de "caja negra" en el cual se conoce tanto la causa del proceso (hepatectomía parcial) como el punto final (síntesis de ADN, recuperación de la masa hepática). Los eventos intermedios se están conociendo mejor. El proceso está bien sincronizado e implica la capacidad de replicación de más del 95% de los hepatocitos en el ratón y la rata.

Luego de la hepatectomía parcial, los hepatocitos entran a una fase prereplicativa que tarda de 12 a 14 horas en la rata y de 24 a 30 horas en el ratón. Durante esta fase, el nivel de replicación de ADN del hepatocito no es diferente del de ratas intactas o con operación ficticia, pero se incrementa marcadamente a las 24 y 40 horas en ratas y ratones, respectivamente. La masa hepática retorna a la normalidad entre 10 y 14 días luego de la cirugía, sin que exista una reconstitución del lóbulo removido en la operación, sino a través de los lóbulos remanentes que se expanden ampliamente en su tamaño. Luego de la hepatectomía parcial, se produce una disminución de las moléculas de adhesión celular y de las proteínas de las uniones intercelulares. Los hepatocitos pierden sus interconexiones y se vinculan solamente con otro hepatocito (en el hígado normal, las uniones se forman entre 5 y 6 hepatocitos). Asimismo, como la primera onda de replicación celular ocurre antes de la reconstitución de sinusoides, las células nuevas no se incorporan inmediatamente a la estructura acinar. La reconstitución del acino normal ocurre varias horas más tarde, con la aparición de nuevos sinusoides y síntesis de laminina<sup>5</sup>.

Procurando identificar las conexiones que podrían existir entre la hepatectomía parcial y la

replicación de hepatocitos, se ha dedicado un esfuerzo considerable al estudio de protooncogenes, factores de crecimiento y factores de transcripción, como agentes que pueden conectar los eventos tempranos que ocurren luego de la hepatectomía parcial y la síntesis de ADN. Desde una perspectiva biológica, la regeneración hepática representa la activación de células que se encuentran en un estado quiescente denominado fase  $G_0$  del ciclo celular (Figura 1). Las células que ingresan al ciclo celular (fase  $G_1$ ) progresan en el mismo hasta producirse la síntesis de ADN (fase S) y la mitosis (fase M). Entre la síntesis de ADN y la mitosis existe un período de ventana conocido como fase  $G_2$ . Luego de la hepatectomía parcial, los hepatocitos se replican 1 o 2 veces para retornar al estado  $G_0$ . Por muchos años, se ha debatido acerca de si la capacidad de replicación de los hepatocitos en el hígado adulto se limita a sólo unos pocos ciclos de replicación. Sin embargo, trabajos recientes demuestran en forma inequívoca que los hepatocitos de animales adultos tienen un potencial de replicación mayor. Rhim y cols. mostraron que un número pequeño de hepatocitos, que representan menos del 10% del número total de células, puede reconstituir un hígado completo, proceso que requiere más de 10 ciclos de replicación hepatocitaria<sup>2</sup>. Estos experimentos denotan que el retorno de los hepatocitos al estado quiescente durante la regeneración hepática no se debe a que hayan perdido su capacidad replicativa. Por el contrario, la replicación cesa debido a controles impuestos al hígado para prevenir una proliferación irrestricta. A continuación, se revisarán algunos aspectos importantes de la regeneración hepática luego de la hepatectomía parcial, con especial interés en encontrar respuestas a 5 preguntas principales:

1. ¿Qué factores regulan el pasaje de un hepatocito quiescente a la fase  $G_1$  del ciclo celular?
2. ¿Qué factores regulan la progresión de los hepatocitos a través del ciclo celular conduciendo a la síntesis del ADN?
3. ¿Qué factores que regulan estos pasos ¿son necesarios, estimulantes o repressores?
4. ¿Son necesarias las citoquinas, particularmente el TNF e IL-6, para desencadenar la regeneración hepática?
5. ¿En qué grado son necesarias las células no parenquimatosas para la proliferación de los hepatocitos?

En principio, se presentará un breve resumen sobre factores de crecimiento, proto-oncogenes y factores de transcripción que intervienen en la regeneración hepática. Posteriormente, se usará esta información para explicar cómo se puede iniciar la regeneración y progresar hacia la replicación celular.

### Factores de crecimiento: mitógenos, adyuvantes e inhibidores

Un número relativamente importante de factores de crecimiento de naturaleza peptídica puede estimular la síntesis del ADN de hepatocitos en cultivos primarios. Entre ellos, se ha demostrado que el factor de transformación- $\alpha$  (TGF $\alpha$ ), el factor de crecimiento hepatocitario (HGF) y el factor de crecimiento epidérmico (EGF) juegan un papel fundamental en la regeneración hepática *in vivo*. Estos factores se consideran mitógenos hepatocitarios "completos", o sea, que pueden estimular la síntesis del ADN de hepatocitos mantenidos en cultivo en medio libre de suero y en ausencia de otro factor de crecimiento. Otros agentes, también llamados co-mitógenos, adyuvantes, aumentadores o factores de progresión, no tienen actividad mitogénica *per se* pero pueden aumentar la actividad estimulante de factores de crecimiento sobre la síntesis de ADN. Por el contrario, existen péptidos que inhiben la síntesis del ADN tanto en cultivo como en la regeneración hepática *in vivo*, y son los más estudiados el factor de transformación- $\beta$  (TGF $\beta$ ) y la activina, pudiendo ambos causar apoptosis hepatocitaria. Debido al efecto inhibitorio del TGF $\beta$  y de la activina sobre la proliferación hepatocitaria, se podría esperar que la actividad de ambos fuese elevada en hígados normales y baja durante la regeneración hepática. Por el contrario, la expresión de ambos factores es baja en el hígado en reposo pero aumenta durante la regeneración hepática. A pesar de que no existe al momento actual una explicación clara para estas observaciones, se sugiere que la regeneración hepática podría ser un proceso de crecimiento estimulante, autorregulado, limitado y regulado por activadores como los inhibidores de la replicación hepatocitaria actúan durante el proceso. El ajuste en la relación entre activadores e inhibidores previene la proliferación descontrolada de los hepatocitos y puede señalar el comienzo y fin del proceso.

### Factor de transformación- $\alpha$ (TGF $\alpha$ )

La expresión del TGF $\alpha$  en el hígado se asocia con proliferación de hepatocitos. Es elevada durante el período neonatal y muy baja en el hígado de humanos y animales adultos. En el ser humano, los niveles en sangre del TGF $\alpha$  se correlacionan con el grado de regeneración tras la hepatectomía parcial. El TGF $\alpha$  es producido por los hepatocitos y ejerce sus efectos sobre estas células mediante un mecanismo autócrino. Tiene, asimismo, un 35% de homología secuencial con el factor de crecimiento epidérmico (EGF) y se une al mismo receptor. El receptor del TGF $\alpha$  es muy abundante en hepatocitos y es un componente de un asa autócrina que puede ser aumentada por él mismo o por el EGF, creando un efecto amplificador.

Durante la regeneración hepática luego de la hepatectomía parcial en ratas, el ARNm del TGF $\alpha$  aumenta a partir de 4 horas, alcanzando un máximo antes del pico de la síntesis de ADN<sup>2</sup>.

### Factor de crecimiento hepatocitario (HGF)

El factor de crecimiento hepatocitario (HGF) es una glicoproteína heterodímera formada por una cadena pesada  $\alpha$  y una cadena liviana  $\beta$ .

Por efecto de este factor, la sangre de una rata sometida a hepatectomía parcial puede estimular la síntesis del ADN hepatocitario en el hígado intacto de un animal parabiótico. Asimismo, hepatocitos trasplantados a sitios ectópicos también responden a la hepatectomía parcial con una onda de proliferación. El HGF es el más potente de los mitógenos hepáticos<sup>7</sup>. Ratones *knockouts* del HGF presentan un defecto mayor en el desarrollo hepático y los hígados de los embriones de estos animales tienen un tamaño muy reducido. Luego de la hepatectomía parcial, los niveles sanguíneos del HGF aumentan dentro de la primera hora y se mantienen elevados entre 4 y 6 horas. Asimismo, la expresión del HGF, determinada por análisis del ARNm, también aumenta en el hígado aunque más tardíamente y alcanza un máximo entre las 18 y 24 horas. Se han detectado cambios similares luego de la injuria hepática y los niveles sanguíneos más elevados del HGF se han encontrado en pacientes con falla hepática fulminante. El HGF es producido por las células mesenquimatosas de todo el organismo. En el hígado, se sintetiza en las células estelares, células

de Kupffer y endoteliales, pero no en los hepatocitos. El HGF podría actuar sobre los hepatocitos por un mecanismo endócrino (desde la sangre) o tener un efecto parácrino (de células hepáticas no parenquimatosas). Requiere de clivaje proteolítico para activarse. El clivaje puede producirse en la circulación, pero también puede ocurrir como un evento local en los tejidos en los cuales el factor se activa. El hecho de que el HGF circulante en animales hepatectomizados no induce proliferación celular en tejidos extrahepáticos se explicaría si el clivaje proteolítico del HGF luego de la hepatectomía parcial ocurriera sólo en el hígado y no en otros tejidos. Recientemente, ha sido reportado que la bilis humana obtenida luego de una hepatectomía por carcinoma del tracto biliar, contiene niveles de HGF muy superiores a los obtenidos en el suero de los mismos pacientes<sup>8</sup>. El HGF obtenido en la bilis de estos pacientes representa la forma activa del mismo y estimula la incorporación de timidina tritiada en el ADN de hepatocitos en cultivos primarios. Estas concentraciones de HGF se correlacionan inversamente con el nivel sérico de bilirrubina total, un marcador de disfunción hepatocitaria. Por lo tanto, la elevación de los niveles de HGF en la bilis podría ser un indicador de buen pronóstico en pacientes con resecciones hepáticas mayores. En relación con el origen del HGF en la bilis humana, dos consideraciones pueden ser efectuadas. El HGF de la circulación general puede ser captado por los hepatocitos y, posteriormente, secretado hacia el canalículo biliar. Alternativamente, las células biliares producen y secretan HGF hacia la bilis en forma directa. Al momento actual, los mecanismos de señal que conducen a activar la síntesis del HGF en el epitelio biliar luego de la resección hepática, son desconocidos. Tampoco es claro el mecanismo mediante el cual el HGF que se encuentra en la bilis estimula la regeneración hepatocitaria. Es improbable que esto sea a través del circuito enterohepático, ya que la molécula de HGF es demasiado grande como para pasar al árbol vascular portal. Reportes recientes sugieren que el HGF estimula el trofismo de las células del epitelio biliar en forma directa y el de los hepatocitos en forma indirecta, mediante señales transmitidas a partir de las mismas células epiteliales hacia los hepatocitos. Estos mecanismos deberán confirmarse en un futuro próximo.

A pesar de las vías potenciales de activación del factor de crecimiento luego de la hepatectomía

parcial, existe también evidencia para concluir que los hepatocitos quiescentes *in vivo* necesitan primero ser activados (ver más adelante) para responder a factores de crecimiento como el HGF, el TGF $\alpha$  y el EGF. De lo anterior, se deduce que la regeneración hepática luego de la hepatectomía parcial puede comenzar con cambios en la expresión de genes que activan a los hepatocitos para que puedan responder a los factores de crecimiento.

### Expresión de proto-oncogenes del ciclo celular durante la regeneración hepática

Las células mesenquimatosas y epiteliales en cultivo responden a la adición de suero y otros estímulos mitogénicos aumentando rápidamente la expresión de grupos de genes específicos. Teniendo en cuenta que este proceso ocurre en minutos luego del agregado de los agentes mitogénicos, la respuesta genética se considera primaria o temprana. Los primeros componentes identificados en la respuesta genética temprana luego de la hepatectomía parcial fueron los proto-oncogenes *c-fos*, *c-jun* y *c-myc*. Se observó que los ARNm de estos genes en la rata o el ratón aumentan rápidamente luego de la hepatectomía parcial, alcanzando un pico entre 1 y 3 horas posteriores a la cirugía<sup>2</sup>. Su expresión tiene una vida corta y los niveles de ARNm retornan al valor normal alrededor de 4 horas. Por lo tanto, *c-fos*, *c-jun* y *c-myc* muestran una respuesta rápida, secuencial y transitoria a la hepatectomía parcial. Los mecanismos que regulan la expresión de estos proto-oncogenes en la respuesta primaria post-hepatectomía no son aún bien conocidos. Además de los proto-oncogenes, los componentes genéticos tempranos pueden incluir genes para proteasas, fosfatasa, estimulantes e inhibidores de factores de transcripción, proteínas de unión a factores de crecimiento, enzimas metabólicas, etc., como así también un gran número de genes que aún no se han identificado.

Muchos de los genes involucrados en la respuesta primaria codifican proteínas que son factores de transcripción. De esta forma, la respuesta primaria activa a otros grupos de genes que establecen una fase de activación genética retrasada conocida como respuesta genética secundaria. Esta respuesta involucra la expresión aumentada de genes relacionados con el ciclo celular, incluyendo ciclinas y sus kinasas asociadas. La expresión aumentada de dichos genes luego de la hepatec-

tomía parcial tiene lugar cuando los hepatocitos progresan a través de la fase G<sub>1</sub> del ciclo celular y alcanzan el estado replicativo. Los componentes más importantes de la respuesta secundaria están representados por la expresión de *p53*, *mdm2*, *waf-1* (también conocida como *p21*), y *ciclina D*. Todos estos genes muestran incrementos transitorios de la expresión entre las 8 y 24 hs luego de la hepatectomía parcial en ratas, y preceden al pico mayor de síntesis de ADN, que ocurre a las 24 hs. Es importante destacar que tanto el *p53* como el *p21* son inhibidores del ciclo celular y supresores tumorales, mientras que el *mdm2* y la *ciclina D* son activadores del ciclo celular. El incremento secuencial y transitorio de genes que se supone que actúan como bloqueantes del ciclo celular, sugiere que el papel de dichos genes durante la regeneración hepática consiste en prevenir el efecto no regulado de los estimulantes del ciclo celular.

### Activación de los factores de transcripción luego de la hepatectomía parcial

Un aspecto muy importante en el comienzo de la regeneración hepática es la activación de numerosos factores de transcripción que ocurre poco tiempo después de la hepatectomía parcial. A continuación, resumiremos brevemente la información sobre la activación de los factores de transcripción NF- $\kappa$ B, STAT3 y AP1.

#### Activación de NF- $\kappa$ B

NF- $\kappa$ B (factor nuclear para las cadenas  $\kappa$  en las células B) comprende una familia de proteínas que forman homo y heterodímeros. Originalmente descriptas en linfocitos, las proteínas NF- $\kappa$ B han sido detectadas en diferentes tipos celulares y participan en la activación de genes relacionados con los mecanismos de defensa, reacciones inmunes y procesos de proliferación celular. La activación de NF- $\kappa$ B es un proceso rápido que involucra modificaciones post-transcripcionales de las proteínas y es desencadenada por diferentes tipos de estímulos como lipopolisacáridos, factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), Interleuquina-1, Interleuquina-2, luz UV y oxidantes. Sus genes *target* incluyen, entre otros, inmunoglobulinas de superficie, moléculas de adhesión, citoquinas, genes de la respuesta de fase aguda, el proto-oncogen *c-myc* y numerosos virus como el HIV.

Se detectó un incremento en la unión del NF- $\kappa$ B con extractos nucleares de hepatocitos aislados, 30 minutos luego de la hepatectomía parcial<sup>8</sup>, indicando que este factor de transcripción es un componente de la respuesta hepatocitaria temprana tras la hepatectomía parcial. La activación de NF- $\kappa$ B no es suficiente para causar la síntesis de ADN. Sin embargo, los hepatocitos de estos animales se tornan capaces de responder a factores de crecimiento<sup>10</sup> y son "competentes" para replicarse.

La rápida activación de NF- $\kappa$ B hepatocitaria luego de la hepatectomía parcial indica que se ha recibido una señal para la activación génica en el núcleo de estas células inmediatamente después de la operación. Resulta, entonces, esencial identificar los mecanismos y agentes responsables de esta activación. Adicionalmente, y teniendo en cuenta que NF- $\kappa$ B es un factor de transcripción, es necesario identificar a sus genes *target* (es decir, genes que contienen una secuencia de unión al NF- $\kappa$ B y que pueden ser transactivados por el factor luego de la hepatectomía parcial).

Por otra parte, es posible que el TNF $\alpha$  contribuya con la iniciación de la regeneración hepática por ser responsable de la activación de NF- $\kappa$ B y AP1.

#### *Activación de STAT3*

STAT3 es un miembro de una familia de factores de transcripción conocidos como "transductores de señal y activadores de transcripción". Como su nombre lo indica, estos factores funcionan como señal entre el estímulo recibido en la membrana celular y la activación génica en el núcleo. EGF, LPS e interleucina-6 (IL-6) pueden activar STAT3 en el hígado. El factor está presente en el citoplasma en una forma inactiva y requiere de dos fosforilaciones para su activación. STAT3 aumenta luego de la hepatectomía parcial siendo su activación más prolongada (se mantiene elevado durante 6 horas o más)<sup>2</sup>. Por lo tanto, este factor de transcripción probablemente transactiva genes involucrados en la respuesta génica inmediata temprana, como también genes del ciclo celular que son componentes de la respuesta secundaria.

#### *Activación de AP1*

Los factores de crecimiento son importantes activadores de AP1 en células parenquimatosas en

cultivo, y existe razón para creer que también se cumple en el hígado en regeneración, aunque otros tipos de agentes pueden activar a este factor de transcripción.

#### **Pasos de la respuesta regenerativa hepática: activación y progresión**

La descripción de componentes individuales de la respuesta regenerativa hepática no provee una visión completa del proceso. Esto sólo puede realizarse ubicando estos componentes en un engranaje en el cual los eventos principales de la regeneración se integran en una serie de pasos secuenciales. Como se ha mencionado, numerosos estudios han mostrado que los hepatocitos quiescentes en el hígado intacto necesitan estar "cargados" o "activados" antes de ingresar al ciclo celular. Un paso crucial en el inicio de la regeneración hepática es el pasaje de un hepatocito quiescente (fase G<sub>0</sub>) a la fase G<sub>1</sub> del ciclo celular. La transición entre G<sub>0</sub> y G<sub>1</sub> se conoce como la fase competente o de "activación". Los eventos principales de esta fase son la activación de factores de transcripción y la respuesta génica inmediata temprana. La respuesta génica secundaria y la expresión de genes del ciclo celular que conducen a la síntesis de ADN se agrupan bajo el término "progresión".

#### *El "triggering" de la regeneración hepática*

Un concepto lógico es que la regeneración se inicia por la sobreexpresión o activación de un factor de crecimiento. Debido a que el HGF aumenta rápidamente en sangre luego de la hepatectomía parcial o injuria hepática, resulta un buen candidato para ser el iniciador de la regeneración hepática. A pesar de ser esta una buena hipótesis, no existen pruebas directas para afirmarla. De manera inespecífica, la concentración de HGF se incrementa no solo después de las resecciones hepáticas sino también tras la excisión de otros tejidos (por ejemplo, post-nefrectomía). Sin embargo, el efecto del HGF es órgano específico, vale decir que secundariamente a la elevación de los niveles plasmáticos de HGF que se observa tras la resección hepática, la síntesis de DNA se incrementa en las células hepáticas, pero no en las células renales. Esto sugiere que la actividad real del factor de crecimiento en el tejido depende más

de factores locales que pueden influir en la capacidad de la célula para responder a la estimulación del HGF, que de las concentraciones plasmáticas de HGF. La posibilidad de que existan otros factores de crecimiento, además del HGF, que puedan iniciar la regeneración hepática no puede ser excluida.

La infusión de EGF, TGF $\alpha$  o HGF directamente en la vena porta de ratas, durante 24 horas, ejerce un efecto muy discreto sobre la replicación de ADN (10). Sin embargo, los hepatocitos pueden hacerse rápidamente respondedores a factores de crecimiento en ratas parcialmente hepatectomizadas o luego de la perfusión del hígado con bajas concentraciones de colagenasa<sup>10</sup>. Asimismo, se observan cambios menores en la síntesis de ADN luego de una hepatectomía de 30%, contrariamente a lo que ocurre en la hepatectomía del 70% (operación *standard*), que produce una onda masiva de replicación hepatocitaria.

Los hepatocitos quiescentes necesitan alcanzar un estado "receptivo" general antes de poder responder al estímulo proliferativo de la hepatectomía parcial. Este estado, al que denominamos como "activado" o competencia, involucraría en su primer paso el aumento de los factores de transcripción NF- $\kappa$ B y STAT3, la cual es seguida, poco después, por la activación de AP1. Actualmente, existe considerable evidencia de que las citoquinas, como el TNF $\alpha$  y la IL-6, pueden jugar un papel esencial en la iniciación de la regeneración hepática luego de la hepatectomía parcial.

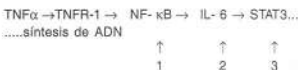
#### *Factores requeridos para el inicio de la regeneración hepática*

Existe evidencia reciente que sugiere la participación del TNF $\alpha$  y la IL-6 en la iniciación del proceso de regeneración hepática. El TNF $\alpha$  es un fuerte inductor del NF- $\kappa$ B en hepatocitos tanto *in vivo* como en cultivo. Es altamente probable que el TNF $\alpha$  pueda ser un participante importante en la iniciación de la regeneración hepática.

La síntesis de ADN luego de la hepatectomía parcial está severamente inhibida en el ratón deficiente del receptor para TNF $\alpha$  (TNFR-1). Asimismo, el aumento en la unión de los factores de transcripción NF- $\kappa$ B y STAT3, que normalmente ocurre poco después de la hepatectomía parcial, está completamente abolido en estos animales<sup>2</sup>. La IL-6 es una proteína multifuncional producida por los linfocitos T, monocitos, macrófagos, células de

Kupffer, fibroblastos, células endoteliales de la pared vascular y otras líneas celulares. Ha sido reportado que la IL-6 es uno de los principales responsables de los mecanismos de señal precoces que contribuyen con la proliferación de hepatocitos, los cuales conducen a la regeneración hepática. En humanos, se ha demostrado que las concentraciones séricas de IL-6 se incrementan luego de la hepatectomía. Asimismo, ha sido reportado un aumento en los niveles de IL-6 en la bilis de pacientes trasplantados y de pacientes que habían sido sometidos a resecciones hepatobiliares. Matsumoto y cols. han informado sobre la producción de IL-6 a partir de células del epitelio biliar, sugiriendo la posibilidad de una excreción directa de IL-6 en la bilis<sup>11</sup>.

Una inyección de IL-6 30 minutos luego de la hepatectomía parcial corrige completamente el defecto en la síntesis de ADN en el ratón deficiente de TNFR-1. Además, la IL-6 normaliza la respuesta de unión del STAT3 luego de la hepatectomía parcial, pero no tiene efecto en la unión de NF- $\kappa$ B. Un trabajo realizado en ratones carentes del gen de IL-6 ha demostrado que estos animales tienen una regeneración hepática deficiente y que una elevada proporción de ratones deficientes de IL-6 muere luego de la hepatectomía parcial<sup>2</sup>. En ratones *knockout* de IL-6, la unión de STAT3 no ocurre luego de la hepatectomía parcial y una inyección única de IL-6 corrige la deficiencia en la síntesis de ADN y restaura la unión de STAT3. Estos resultados demuestran que el TNF $\alpha$ , actuando a través de TNFR-1, se requiere para el comienzo de la regeneración hepática. Este factor actúa a través de una vía de señalización que involucra la activación de la IL-6 y STAT3, y sigue la siguiente secuencia:



Existen por lo menos tres puntos de la cascada en los cuales pueden actuar los factores de crecimiento<sup>2</sup>: es altamente probable que el HGF actúe en el sitio 1. Un ejemplo de un factor de crecimiento actuando en el sitio 2 es la estimulación por parte de EGF. Los genes *target* del sitio 3 son las ciclinas y genes del ciclo celular. El TGF $\alpha$  podría actuar en este nivel.

En presencia de concentraciones suficientes de IL-6, no se requeriría la activación de NF- $\kappa$ B para la síntesis de ADN hepatocitario luego de la hepatectomía parcial.

La participación de citoquinas en este proceso sugiere que tanto la regeneración hepática como la respuesta de fase aguda podrían ser iniciadas por un grupo similar de mediadores. La regeneración y las respuestas de fase aguda diferirán, entonces, en la activación de diferentes grupos de genes secundarios. Durante la regeneración predominan genes relacionados con la proliferación, mientras que en la respuesta de fase aguda el componente más importante lo constituyen proteínas de adhesión celular, factores de coagulación y otras proteínas relacionadas con la respuesta inflamatoria.

#### **Lipopolisacáridos, producción de TNF $\alpha$ y rol de células no parenquimatosas**

El hígado produce TNF $\alpha$  e IL-6 en respuesta a lipopolisacáridos (LPS o endotoxinas), componentes estructurales de la membrana externa de bacterias Gram negativas. Los LPS se producen, normalmente, por la flora bacteriana del intestino, alcanzan el hígado a través de la circulación portal y son eliminados de la sangre por las células de Kupffer. Estas células en cultivos primarios producen TNF $\alpha$  e IL-6 en respuesta a la adición de LPS. Asimismo, en estas células los LPS causan activación de NF- $\kappa$ B y AP1 y el bloqueo de la activación de NF- $\kappa$ B inhibe la producción de TNF $\alpha$ .

Existen datos que indican que la regeneración hepática está inhibida en ratones que son resistentes a LPS y en animales atímicos y libres de gérmenes. Por lo tanto, es posible asumir que los LPS presentes en la vena porta podrían ser los responsables del incremento de TNF $\alpha$  luego de la hepatectomía parcial, y que las células de Kupffer producen TNF $\alpha$  e IL-6 para iniciar la regeneración. Sin embargo, es improbable que las células de Kupffer constituyan un sitio exclusivo para la producción de estas citoquinas en el hígado. TNF $\alpha$  puede ser producido por otras células no parenquimatosas, mientras que la IL-6 puede ser sintetizada por las células del conducto biliar y los hepatocitos. La fase de activación en la regeneración hepática luego de una hepatectomía parcial dependería principalmente de citoquinas producidas por células no parenquimatosas. Estas células, además de producir citoquinas, son la fuente para

el HGF, TGF $\beta$  y componentes de la matriz extracelular<sup>9</sup>, moléculas que pueden servir como señales para el comienzo y la finalización de la regeneración hepática (Figura 2).

A pesar de la complejidad del proceso de regeneración, actualmente es posible estudiarlo de una manera ordenada que se adapta a un contexto secuencial. Un bosquejo de los eventos principales del proceso que ocurren durante las fases de activación y progresión se muestra en la Figura 3. Mucho se ha avanzado en la comprensión de los mecanismos de iniciación de la regeneración hepática luego de la hepatectomía parcial y en el papel que juegan en este proceso los factores de crecimiento, proto-oncogenes y factores de transcripción.

Estos avances deberían continuar en los próximos años y posibilitar su aplicación en la práctica clínica. A partir de estos conocimientos, surgirán nuevas estrategias de tratamiento que podrán ser utilizadas en la cirugía moderna para beneficio de los pacientes sometidos a resecciones hepáticas masivas, principalmente en aquellos con enfermedad hepática subyacente. Asimismo, las terapéuticas que puedan aplicarse al proceso de regeneración hepática permitirán ampliar la utilización de órganos para trasplante hepático a partir de donante vivo relacionado, reducciones o biparticiones hepáticas, recursos altamente necesarios en la trasplantología actual.

#### **BIBLIOGRAFÍA**

1. Majno P, Azoulay D and Bismuth H. *General surgical aspects and the risks of liver surgery in patients with liver disease*. In *Clinical Hepatology*. Bircher J, Benhamou JP, McIntyre N, Rizzetto M, Rodes J, Eds., 1999; 1997-2008.
2. Fausto N. *Hepatic regeneration*. In *Clinical Hepatology*. Bircher J, Benhamou JP, McIntyre N, Rizzetto M, Rodes J, Eds., 1999; 189-201.
3. Francavilla A, Hagiya M and Porter KA. *Augmenter of liver regeneration: its place on the universe of hepatic growth factors*. *Hepatology* 1994; 20: 747-57.
4. Miyagawa S, Makuuchi M, Kawasaki S and Kakazu T. *Criteria for safe hepatic resection*. *Journ Amer Coll Surgeons* 1995; 181: 267-9.
5. Martinez-Hernandez A and Amenta PS. *The extracellular matrix in hepatic regeneration*. *FASEB J* 1995; 9: 1401-10.
6. Michalopoulos GK. *Liver regeneration: Molecular mechanisms of growth control*. *FASEB J* 1990; 4: 176-87.

7. Fausto N, Laird AD and Webber EM. *Role of growth factors and cytokines in hepatic regeneration.* FASEB J 1995; 9: 1527-36.
8. Takeuchi E, Nimura Y, Nagino M, et al. *Human hepatocyte growth factor in bile: An indicator of posthepatectomy liver function in patients with biliary tract carcinoma.* Hepatology 1997; 26: 1092-99.
9. FitzGerald M, Webber E, Donovan J and Fausto N. *Rapid DNA binding by nuclear factor  $\kappa$ B in hepatocytes at the start of liver regeneration.* Cell Growth Diff 1995; 6: 417-27.
10. Webber EM, Godowski PJ and Fausto N. *In vivo response of hepatocytes to growth factors requires an initial priming stimulus.* Hepatology 1994; 19: 489-97.
11. Matsumoto K, Fujii H, Michalopoulos G, et al. *Human biliary epithelial cells secrete and respond to cytokines and hepatocyte growth factors in vitro: interleukin-6, hepatocyte growth factors and epidermal growth factor promote DNA synthesis in vitro.* Hepatology 1994; 20: 376-82.

**FIGURAS, FOTOS, TABLAS Y CUADROS  
NO INCLUIDOS EN EL TEXTO**

*(ver explicación en el texto)*

FISIOPATOLOGIA GENERAL

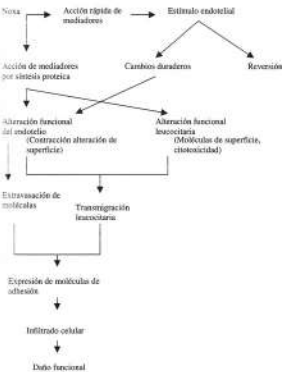


FIGURA 1  
Modelo esquemático que muestra la serie de eventos secuenciales que conducen desde la injuria inicial al daño funcional

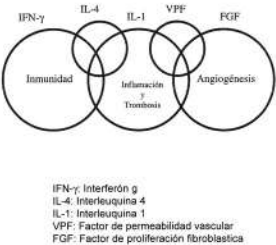


FIGURA 2  
Superposición de mediadores y efectos sobre un blanco común, el endotelio

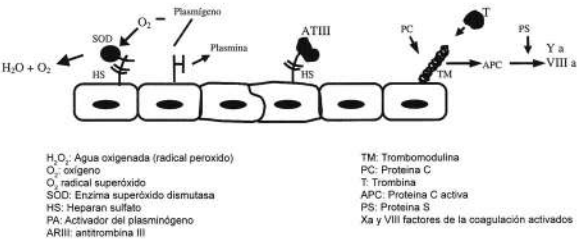


FIGURA 3  
Alguna de las funciones de la célula endotelial no activada

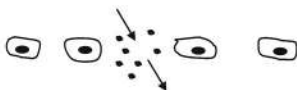


FIGURA 4 A

Activación endotelial: cambios morfológicos y funcionales llevan a la pérdida de adherencia celular y extravasación de moléculas

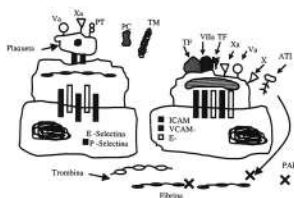


FIGURA 4B I

Activación endotelial: Mecanismos procoagulantes y antifibrinolíticos. Se esquematiza la regulación génica positiva de E-selectina y P-selectina en la célula endotelial, mediadores de adherencia endotelial, mediadores de adherencia plaquetaria y generación de trombos a partir de los factores Va y Xa y la protrombina (PT). La proteína C (PC) y la trombomodulina permanecen solubles y la antitrombina III (ATIII) pierde eficacia local al ser liberada con el heparan sulfato (HS).

A la derecha se observa la expresión de las moléculas de adhesión ICAM-1 y VCAM-1 mediadores de la adherencia leucocitaria.

La fibrinólisis normal se encuentra bloqueado por el inhibidor del activador del plasminógeno (PAI).



FIGURA 4 B II

Generación del trombo plaquetario. Se produce la agregación y adherencia plaquetaria mediada por el factor de activación plaquetaria PAF y proteínas de adhesión, colágeno y fibrina. En el coágulo se encuentran reclutados glóbulos rojos, neutrófilos y monocitos. Estos dos últimos perpetúan el daño.

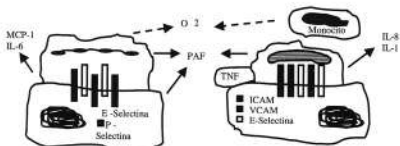
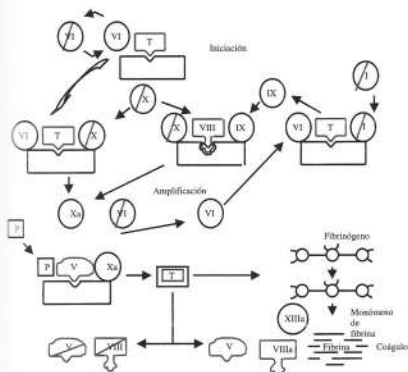


FIGURA 4C

Activación endotelial: (Daño inflamatorio). La expresión de las moléculas de adhesión lleva a la adherencia de leucocitos polimorfonucleares y monocitos. Estos liberan sus mediadores de injuria, radicales libres del  $O_2$  ( $O_2$ ), factor de agregación plaquetaria (PAF), factor de necrosis tumoral (TNF) e interleuquinas (IL-1b, IL-6, IL-8).



**FIGURA 5 A**  
Cascada de factores  
plasmáticos de la coagulación  
con sus tres eventos, inicia-  
ción, amplificación y formación  
del coágulo.

Tf: factor tisular  
Pt: Protrombina  
T: Trombina  
V – XIII: factores de la coagulación  
V – XIIIa: factores de la coagulación  
activada

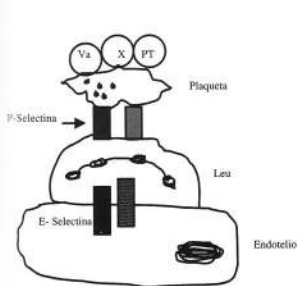


FIGURA 5B

Componente celular de la coagulación. El neutrófilo o monocito activado (Leu), se une a la célula endotelial a través de diversos receptores de adhesión.

Las plaquetas interactúan con los leucocitos y son el sitio de anclaje de factores procoagulantes.

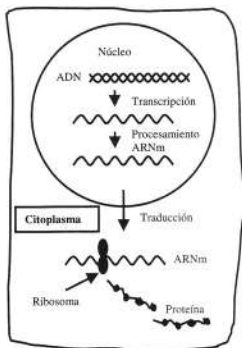
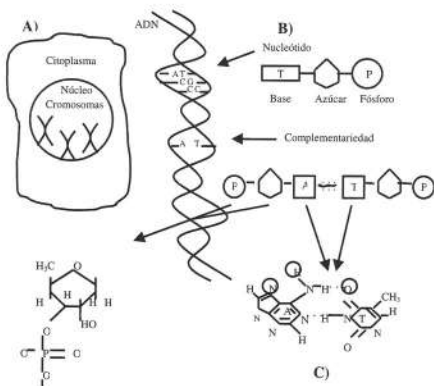


FIGURA 5

Representación esquemática del "flujo" de información desde el núcleo hasta una proteína.



**FIGURA 7**  
*Tres niveles de estudio de la información genética.*  
 A) *Biología celular*  
 B) *Biología molecular*  
 C) *Química*

FISIOPATOLOGIA GENERAL  
Fisiología motora

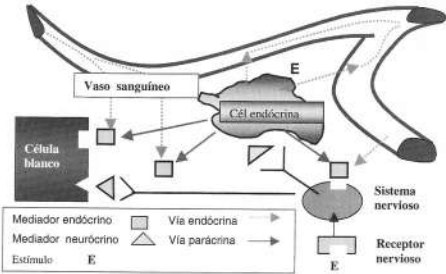


FIGURA 8

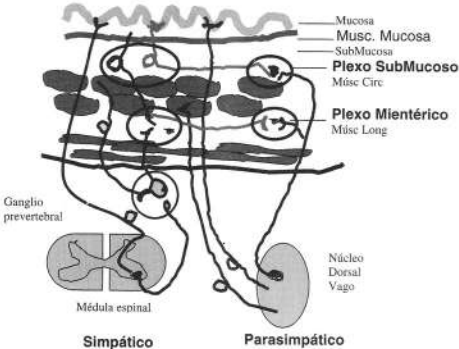


FIGURA 9

## FISIOPATOLOGIA ESPECIAL

### Esófago y Estómago

#### Esófago



FOTO 1  
Divertículo  
de Zenker



FOTO 2  
Barra del  
cricofaríngeo

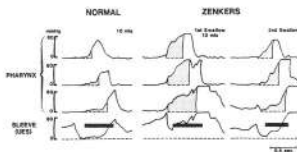


FIGURA 10  
Manometría en un sujeto normal (izquierda) y en un portador de un Zenker (derecha). Se sincronizó además una videodeglución para correlacionar con la apertura del EES y el paso del bolo (barra negra horizontal). El tono de reposo y la relajación del EEI es normal en la 2ª deglución, pero se nota un marcado incremento en la presión intrabolo en la hipofaringe (zona sombreada).

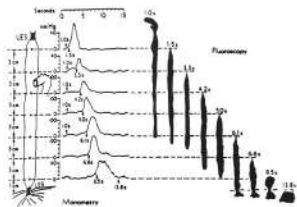


FIGURA 11

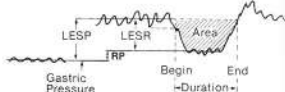


FIGURA 12  
Esquema de las presiones del EEI medidas durante su relajación.

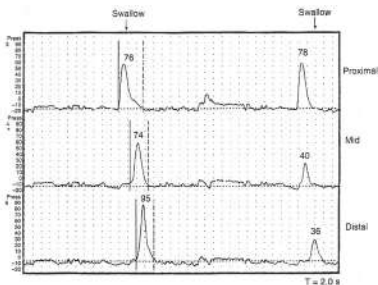


FIGURA 13

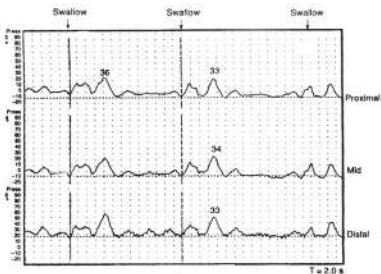


FIGURA 14

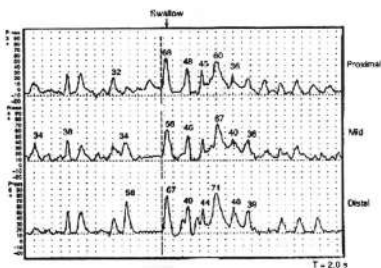


FIGURA 15

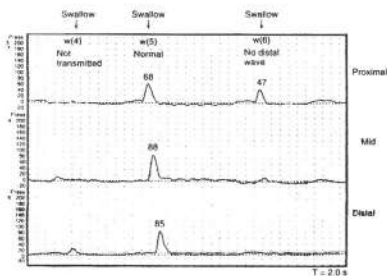


FIGURA 16

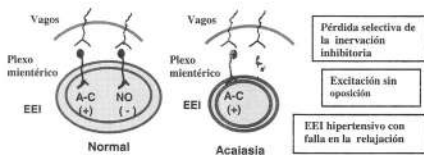


FIGURA 17

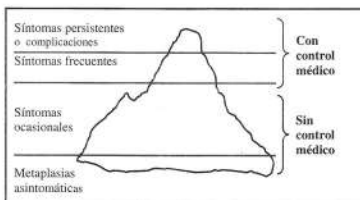


FIGURA 18



FIGURA 19

Anillo A: borde superior del EGI.  
Anillo B: unión escamo columnar (línea Z).  
Si es pronunciado se lo conoce como anillo de Schatzki.

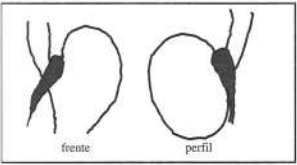


FIGURA 20



FIGURA 21

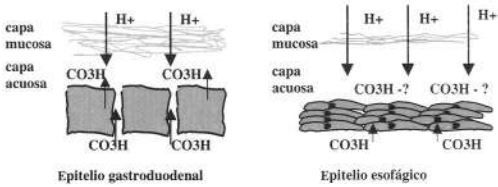


FIGURA 22

# FISIOPATOLOGIA ESPECIAL

## Esófago y Estómago

### Estómago

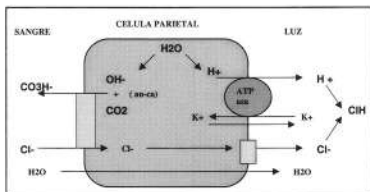


FIGURA 23

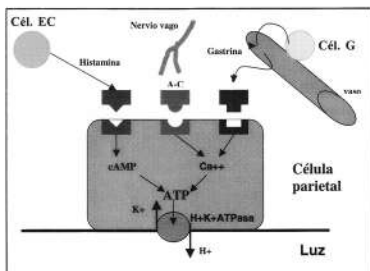


FIGURA 24

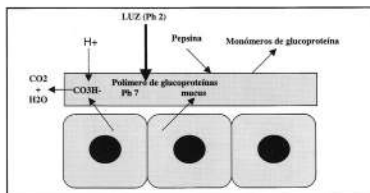


FIGURA 25





FIGURA 4

Frente a un antígeno específico, la reiteración en el tiempo del mismo antígeno o una sobrecarga antigénica se podría montar una respuesta inadecuada o de tolerancia inmunológica, caracterizada por la hiporeactividad de las células T o la inducción de fenómenos de anergia y apoptosis. No está claro el rol que el co-receptor B7 juega en este caso aunque parece claro el rol de la molécula de co-reconocimiento CTLA4 asociada al CD28. Esta molécula en diferentes contextos es inductora de anergia linfocitaria.

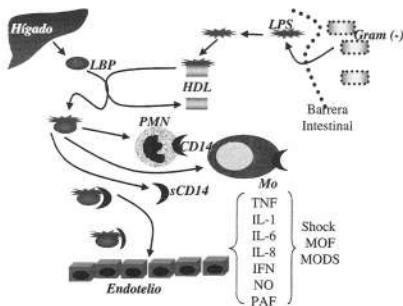


FIGURA 5

Vista esquemática de los fenómenos que median entre la permeación de la endotoxina (LPS), a través de una barrera intestinal alterada, su unión a la proteína hepática ligadora de LPS (LBP) como fenómeno de aclaramiento asociado a las proteínas de alta densidad (HDL) como paso previo a la unión con el receptor CD14 presente en los neutrófilos (PMN), macrófagos (Mo) o en forma soluble sCD14. El complejo CD14-LBP-LPS es uno de los responsables de activar al endotelio a través de diversos factores transcripcionales. La activación conjunta del endotelio y de las subpoblaciones de leucocitos llevan al inicio de la disfunción de parénquimas (MODS) y a la falla multiorgánica (MOF).

Tomado con modificaciones de [39].

# **FISIOPATOLOGIA ESPECIAL** **Intestino delgado y colon** **Inflamación** **Enfermedad inflamatoria intestinal**

## **CICLO CELULAR**

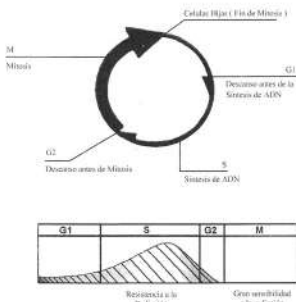
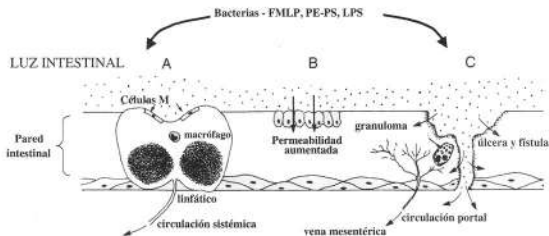


FIGURA 1



- A: Mecanismo normal para iniciar una respuesta inmune controlada  
 B: Situación de aumento de la permeabilidad de la mucosa (ingesta de AINE-inflamación inespecífica-EII subclínica)  
 C: Invasión de bacterias y productos a través del epitelio afectado (ulcerado)

FIGURA 2

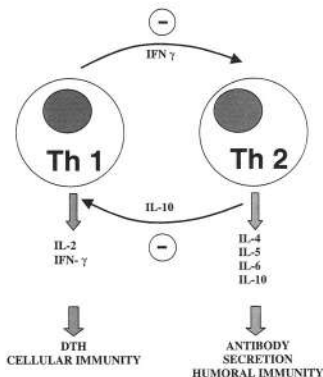


FIGURA 14  
Mecanismo de regulación inmunológico

*Clasificación de los linfocitos T (CD4<sup>+</sup>) de acuerdo al tipo de citoquinas segregadas. Los linfocitos Th1 producen IFN- $\gamma$  que inhibe a los linfocitos Th2. En tanto que IL-10, producida por estos últimos, cumple la misma función sobre los Th1. Las citoquinas liberadas por ambos tipos celulares, permiten diferenciar una respuesta inflamatoria (Th1) de otra antiinflamatoria (Th2).*

# **FISIOPATOLOGIA ESPECIAL** **Intestino delgado y colon** **Obstrucción intestinal**

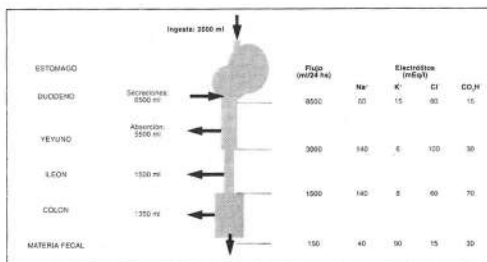


FIGURA 1

*Flujo de líquidos y concentración de electrolitos*

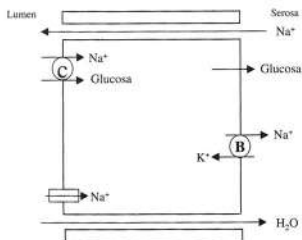


FIGURA 2

*Movimiento de agua, sodio y glucosa*

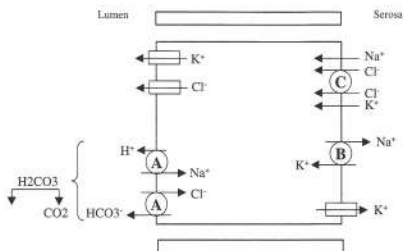


FIGURA 3

Secreción de potasio y cloro

- (C) Los carriers o transportadores son proteínas que trasladan electrolitos a través de la membrana celular desde una región de alta a otra de baja concentración
- (B) Las bombas son responsables del movimiento de solutos o múltiples iones, contra gradiente electroquímico, por lo tanto con gasto de energía.
- (A) Los canales son poros en el espesor de la membrana celular, específicos para determinados iones
- (A) Anión intercambiador de carbonato - Anión intercambiador de  $Na^+ : H^+$

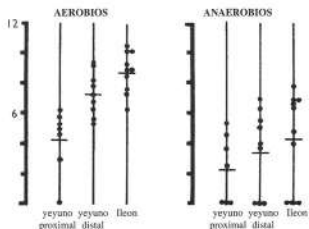


FIGURA 4

Concentración bacteriana intestinal (normal)

Sykes y Cols. Br J Surg 1976

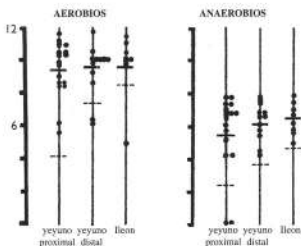


FIGURA 5

Concentración bacteriana intestinal

(pacientes obstruidos)

Sykes y Cols. Br J Surg 1976

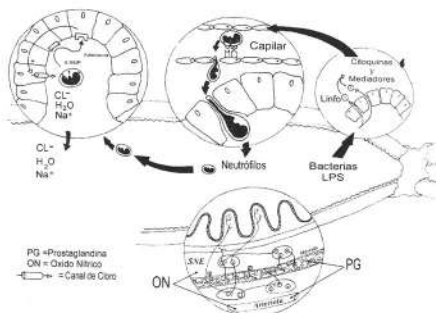


FIGURA 6  
Efectos de la proliferación bacteriana

El pasaje de endotoxinas, bacterias y sus productos de degradación a través de las uniones intercelulares, provoca la activación del sistema inmune subepitelial y la consecuente liberación de citoquinas y mediadores. Estos envían señales que favorecen el secuestro de leucocitos circulantes, debido al aumento de integrinas endoteliales. Los neutrófilos capturados migran hacia la luz intestinal, produciendo 5' AMP cíclico que al interactuar con la mucosa es transformado en adenosina, que estimula a los canales de cloro favoreciendo la secreción de este anión, de agua y de sodio. Las prostaglandinas producidas como parte de la respuesta inflamatoria, actúan directamente sobre el músculo liso del intestino y el de la pared arteriolar, provocando miorelajación y vasodilatación respectivamente. El óxido nítrico provoca iguales respuestas pero a través de su acción sobre los receptores NANC del SNE.

CUADRO 1

| Nivel de la obstrucción | Tipo de pérdidas                              | Estado ácido-base                     | Síntomas y mecanismos compensatorios                                       |
|-------------------------|-----------------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| Péptica                 | ↑(Na+)-(K+)-(H2O)<br>Cl- - H+                 | Alcalosis metabólica<br>Hipoclorémica | Renal: conservación de H+<br>Pulmón: ↑ Co <sub>2</sub> = Hiperventilación  |
| Duodeno-yeyunal         | ↑↑(Na+)-(K+)-(H2O)<br>↑↑ Bicarbonato          | Alcalosis metabólica                  | Renal: ↓ eliminación de H+<br>Pulmón: ↓ Co <sub>2</sub> = Hiperventilación |
| Yeyuno-ileal *          | ↑(Na+)-(K+)-(H2O)                             | Normal                                | >Deshidratación ⇒ Taquicardia                                              |
| Yeyuno-ileal @          | ↑↑(Na+)-(K+)-(H2O)<br>Transudación periteneal | Alcalosis metabólica (leve)           | >Deshidratación ⇒ ↑↑ Taquicardia<br>Hipotensión ⇒ ↑ de catecolaminas       |

\* Hasta 36 hs. @ > de 36 hs

## FISIOPATOLOGIA ESPECIAL

### Intestino delgado y colon

### Trastornos motores

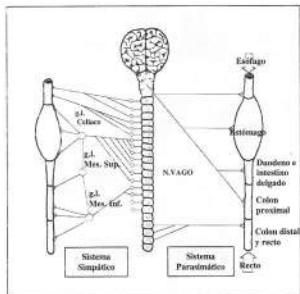


FIGURA 1

Esquema de la inervación del tracto gastrointestinal por el Sistema Nervioso Autónomo.

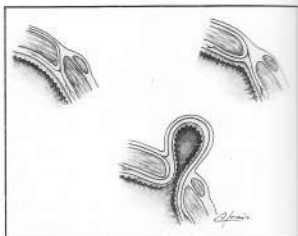


FIGURA 2

Representación esquemática de la relación del vaso sanguíneo con las estructuras musculares de la pared del colon.

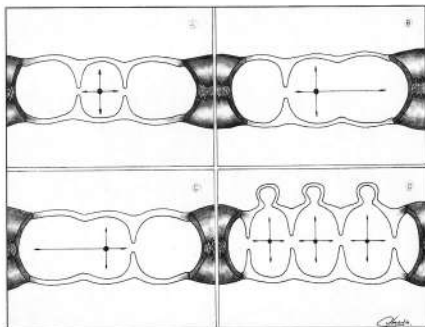


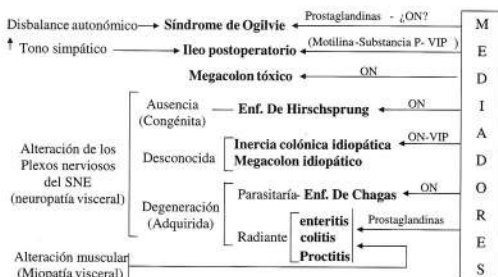
FIGURA 3

Mecanismo propuesto por NS Painter, para explicar el fenómeno de la Segmentación. Este esquema demuestra como la alteración en la coordinación motora del colon, promueve la formación de cámaras de presión y el desarrollo de los divertículos (ver texto).

(Modificado de NS Painter Annals of the Royal Coll. Surg. 34:98-119, 1964.)

## CUADRO 1

Mecanismos involucrados en la patogénesis de la hipomotilidad intestinal



ON: óxido nítrico - VIP: polipéptido inhibidor vasoactivo

## FISIOPATOLOGIA ESPECIAL

### Intestino delgado y colon

### Hemorragia colonica



FIGURA 1

Anatomía vascular de la pared del colon.

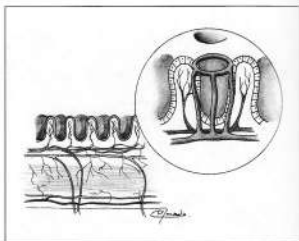


FIGURA 2

Distribución de las vasa recta por la submucosa y sistema arteriolo-capilar-venular de la mucosa.

(Adaptado de S. J. Boley y cols. Gastroenterology 72:650-60, 1977)

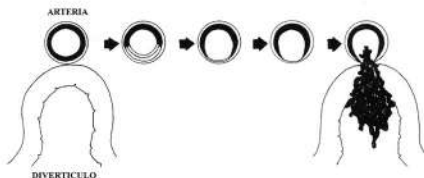


FIGURA 3

Fisiopatología de la hemorragia de origen diverticular (ver texto).

(Adaptado de M.A. Meyers-Gastroenterology 71:577-83, 1976).

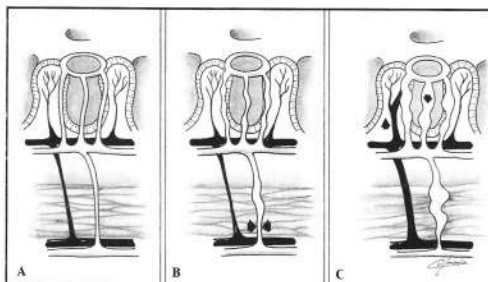


FIGURA 4

Representación esquemática del mecanismo propuesto por Boley  
del desarrollo de las angiodisplasias del colon. (Ver texto)  
(Adaptado de S. J. Boley y cols. *Gastroenterology* 72:650-60, 1977)

## FISIOPATOLOGIA ESPECIAL

### Vías biliares, vesícula biliar e hígado

#### Vía biliar principal y accesoria

TABLA 1

*Resumen de los diversos mecanismos de modulación  
realizados en las membranas basal y apical del colangiocito.*

*(Strazzabosco M. New insights into cholangiocyte physiology. J Hepatol 1997; 27: 945-942)*

#### Polo Basolateral

| Funciones                                      | Mecanismos                                                                                                                       |
|------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Mantenimiento del equilibrio ácido-base biliar | Intercambiador de $\text{Na}^+/\text{H}^+$<br>Intercambiador de $\text{Cl}^-/\text{CO}_3\text{H}^-$ dependiente de $\text{Na}^+$ |
| Mantenimiento de la polaridad de membrana      | Bomba de $\text{Na}^+/\text{K}^+$ ATPasa dependiente<br>Canales activos de $\text{H}^+$                                          |
| Captación de $\text{Cl}^-$                     | Cotransporte de $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{Cl}^-$                                                                             |
| Excreción de Ácidos biliares                   |                                                                                                                                  |
| Adaptación a la osmolaridad                    | Canal selectivo de $\text{H}_2\text{O}$                                                                                          |

#### Polo Apical

| Funciones                               | Mecanismos                                              |
|-----------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| Secreción de $\text{CO}_2\text{H}$      | Intercambio por $\text{Cl}^-$                           |
| Secreción de $\text{Cl}^-$              | Canales activos dependientes de $\text{Ca}^{++}$ y AMPc |
| Excreción de $\text{H}^+$               | Intercambiador $\text{Na}^+/\text{H}^+$                 |
| Absorción de glucosa                    | Cotransporte con $\text{Na}^+$                          |
| Absorción de taurocolato                | Receptor específico                                     |
| Participación en el ciclo del glutatión | $\gamma\text{GT}$<br>Absorción específica de glutamato  |
| Adaptación a la osmolaridad             | Canal selectivo de $\text{H}_2\text{O}$                 |

TABLA 2

*Mecanismos de aumento del colesterol biliar*

| Bioquímica                                                              | Causas                                                                           |
|-------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| Incremento en número o actividad de apolipoproteínas B/E y receptores E | -Constitucional<br>-Estrógenos<br>-Rápida pérdida de peso<br>-Dieta              |
| Incremento en la actividad de la HMG Co A reductasa                     | -Obesidad<br>-Hipertigliceridemia (en especial con bajo HDL)<br>-Ácidos fibrícos |
| Disminución de la actividad de la colesterol 7 $\alpha$ hidroxilasa     | -Constitucional<br>-Aumento de edad (controvertido)<br>-Ácidos fibrícos          |
| Disminución de la actividad de la Acil Co A: colesterol acil tranferasa | -Constitucional<br>-Progesterona                                                 |

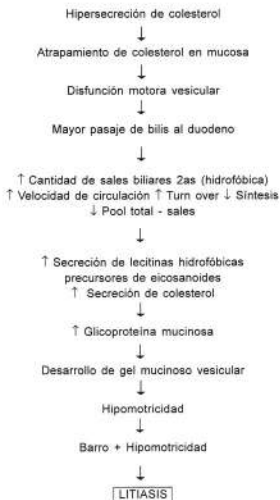
Carey MC. Pathogenesis of gallstones. Am J Surg 1993; 165: 410-419

TABLA 3

*Algunas de las proteínas secretadas en la bilis*

- Apolipoproteínas A1 y A2
- Fracción polipeptídica aniónica
- Aminopeptidasa N
- $\alpha 1$  Glicoproteína ácida
- Mucina
- Haptoglobina
- Inmunoglobulinas
- Fosfolipasas A2 y C
- Transferrina

TABLA 4

*Esquema simplificado de la secuencia de alteraciones fisiopatológicas que resultan en la producción de la litiasis vesicular*

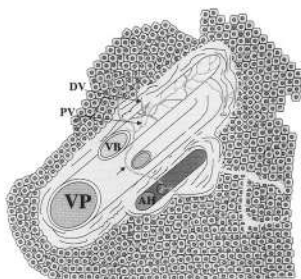
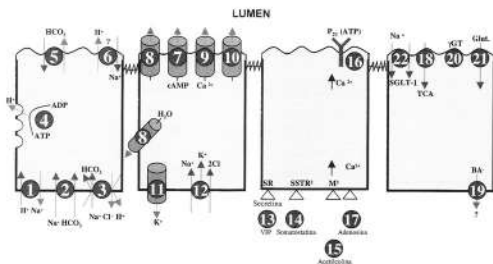


FIGURA 1

Esquema de la irrigación de la vía biliar intrahepática.

VP: Vena Porta  
VB: Vía Biliar  
AH: Arteria hepática  
PV: Plexo vascular arterial  
DV: Drenaje venoso sinusoidal



1. Intercambiador de  $\text{Na}^+/\text{K}^+$
2. Cotransportador de  $\text{Na}^+-\text{CO}_2\text{H}^-$
3. Intercambiador de  $\text{Cl}^-/\text{CO}_2\text{H}^-$  dependiente de  $\text{Na}^+$
4. Eliminador de  $\text{H}^+$  dependiente de ATPasa
5. Intercambiador apical de  $\text{Cl}^-/\text{CO}_2\text{H}^-$
6. Intercambiador de  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  implicado en la reabsorción de sodio
- 7, 9, 10. Diversos canales de  $\text{Cl}^-$  dependientes de cAMP o  $\text{Ca}^{2+}$
8. Canal selectivo de  $\text{H}_2\text{O}$
11. Canal basolateral de  $\text{K}^+$
12. Cotransporte de  $\text{Na}^+/\text{K}^+/2 \text{Cl}^-$
- 13, 14, 15, 17. Receptores específicos de membrana basolateral.
16. Receptor apical purinérgico.
18. Transportador apical de taurocolato.
19. Mecanismo no establecido de excreción basolateral de ácidos biliares
20.  $\gamma$  Glutamil transpeptidasa
21. Mecanismo de captación de Glutión
22. Transportador de glucosa dependiente de  $\text{Na}^+$

FIGURA 2

Modelo de los diversos mecanismos de transporte presentes en las células epiteliales biliares.

**FISIOPATOLOGIA ESPECIAL**  
**Vías biliares, vesícula biliar e hígado**  
**Hipertensión portal**

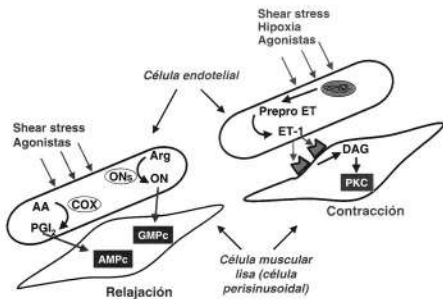


FIGURA 1

# FISIOPATOLOGIA ESPECIAL Vías biliares, vesícula biliar e hígado Resecciones hepáticas y regeneración

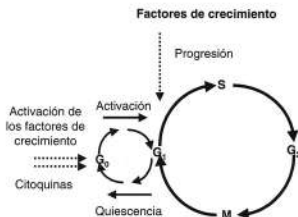


FIGURA 1

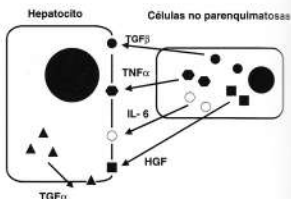


FIGURA 2

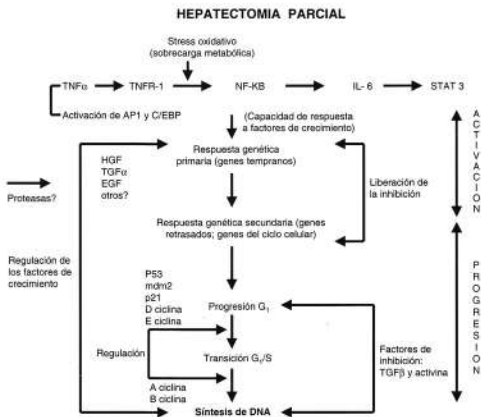


FIGURA 3