

7. Gastrointestinal

F. MARCOTEGUI

M. Á. ZABALZA

M. J. GOZALO

El tema de las enfermedades gastrointestinales que interesa a este capítulo, es tan amplio y complejo que hace imposible el que pueda abordarse en toda su extensión, con las limitaciones de espacio que se derivan de la propia naturaleza, estructura y carácter previstos en la obra.

Por otra parte, la terapéutica farmacológica es una pieza fundamental en este campo, como en muchos otros, dentro de los esquemas de tratamiento de tales procesos patológicos. Si se acepta, como parece lógico, que los Servicios Farmacéuticos han de entender específicamente de esta materia, cabe destacar el importante papel sanitario que debe jugar el Farmacéutico en general y la Farmacia de Hospital en particular, como colaboradores en primera línea de los clínicos responsables de esta especialidad médica, con el fin de alcanzar el objetivo siempre inexcusable, de un uso lo más racional y seguro posible de los medicamentos que hayan de utilizarse en cada caso.

Teniendo en cuenta como punto de referencia, el contenido del correspondiente capítulo de la 2ª Edición, únicamente se comentan en éste, co-

mo complemento, aquellos avances ocurridos desde su publicación, que en virtud del estado actual de conocimientos pueden considerarse más significativos, con relación a las entidades patológicas de mayor relieve y su tratamiento farmacológico. Obviamente este comentario no afecta a lo referente a páncreas, hígado y vías biliares por habese incluido por primera vez en esta edición, no figurando por tanto en las precedentes.

1 BASES FISIOLÓGICAS

1.1. Tubo digestivo

En esencia, la función principal del tubo digestivo consiste en proporcionar al organismo vivo el adecuado suministro de material (agua, electrolitos, nutrientes) que necesita para asegurar su propio mantenimiento como tal, de forma que ello le permita obtener la energía y materia que, por su carácter dinámico, requiere para llevar a cabo los procesos vitales, así como los de reposición estructural, crecimiento y reproducción.

Para cumplir con este cometido, en el aparato digestivo se producen, de manera esquemática, los siguientes hechos fisiológicos fundamentales:

- Movimiento del material a través del tracto gastrointestinal, desde un extremo a otro y en sentido distal. La función motora que lo regula es de una importancia capital para el conjunto del sistema, ya que supone en la práctica, el factor básico que condiciona la correcta operatividad de los otros.
- Secreción de los jugos digestivos.
- Digestión enzimática.
- Absorción o paso a través de la barrera intestinal, de las sustancias digeridas, agua y electrolitos.

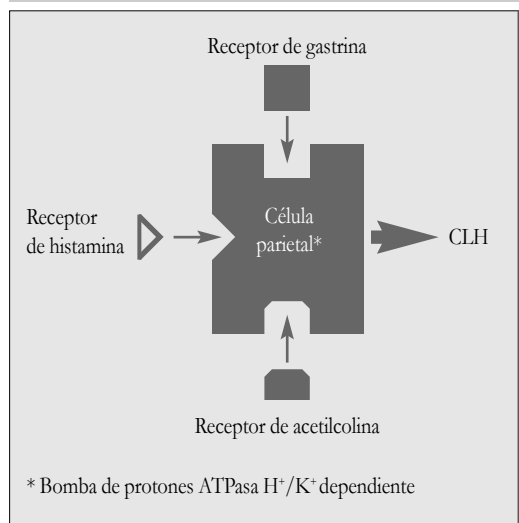
Todas estas actividades se desarrollan en las diferentes partes especializadas del tubo digestivo, de las que se describen los hechos más relevantes:

- Boca: recibe el alimento y mediante la masticación produce una primera trituración o fragmentación mecánica del mismo.
- Esófago: estructura cilíndrica de 24 a 26 cm de longitud que contiene 2 esfínteres (superior e inferior) situados en cada extremo, capaces de controlar el desarrollo de su función principal, como es la de facilitar el tránsito del material deglutido en la dirección correcta hacia el estómago, previniendo también en todo caso, el reflujo en sentido inverso o retrógrado, desde este último. A este respecto hay que señalar que aun en condiciones normales fisiológicas existe un cierto paso del contenido gástrico al esófago, que no genera ningún problema patológico, por producirse en episodios de poca frecuencia, con un corto tiempo de contacto del material con la mucosa esofágica.
- Estómago: con la misión esencial de recibir y retener los alimentos para iniciar y mantener el proceso de la primera digestión, mediante la acción de la secreción gástrica de naturaleza clorhidropéptica, evacuando finalmente el quimo hacia el duodeno, en la proporción y momento adecuados al buen funcionamiento integral del aparato digestivo. En relación con la secreción ácida, conviene destacar el papel primordial hoy perfectamente demostrado de la llamada bomba de protones, tal y como se refleja en la Figura 1, con la intervención de la enzima ATPasa H^+/K^+ dependiente. Representa un paso final obligado para

la formación de la secreción ácida, independientemente del tipo de vía, receptor o mediador activado.

- Intestino delgado: constituido en forma de tubo, de 4 a 7 metros de longitud, y plegado en diversas asas intestinales o meandros, con objeto de poder quedar alojado en el reducido volumen o espacio disponible. Se extiende desde el píloro hasta la válvula ileo-cecal y en él se distinguen tres partes bien diferentes: duodeno, yeyuno e íleon. Acoge 2 funciones de la máxima importancia para el aparato que nos ocupa, como son en primer lugar la de la absorción de los nutrientes, etc. Y en segundo la de la mezcla y progresión distal de la masa contenida en su luz. La primera se produce de una manera muy eficiente gracias a las microvellosidades del enterocito que en número de 200.000/mm² suponen en conjunto una superficie útil de intercambio entre la luz y el medio interno (absorción) de 300 m². Por lo que respecta a la motilidad conviene referirse a los movimientos de mezcla del contenido con las enzimas y jugos digestivos y a los de propulsión o peristálticos. Por su importancia en la patología y terapéutica, se destacan también en esta porción otras 2 funciones capitales. Tal es el caso de la endocrina, o de secreción de gran variedad de péptidos y hormonas, y sobre todo de la de producción de todo tipo de células del sistema inmunitario que además de mecanismo de defensa frente a la invasión por microorganismos,

Figura 1. Secreción gástrica ácida



están dedicadas a generar anticuerpos tipo IgA, capaces de bloquear a diversos antígenos alimentarios e impedir así su absorción sistémica.

f) Intestino grueso: en esta porción se continúan y completan las dos funciones principales del tramo anterior, es decir la motora y la absorbiva/secretora, si bien en este último caso conviene mencionar por su especificidad a este nivel, los procesos de absorción, por difusión pasiva e intervención de la flora bacteriana propia, del amoníaco formado a partir de la urea y de los ácidos grasos de cadena corta (propiónico y butírico) generados a partir de ciertos azúcares presentes allí y que son una fuente de energía primordial para la propia célula colónica o colonocito. Constituyen lo que actualmente se conoce como fibra soluble, nutriente de aporte esencial para la integridad estructural y funcional de la mencionada célula intestinal.

Finalmente se hace referencia como última porción de este tramo al recto, en el que por su gran distensibilidad adaptativa (aumento considerable de volumen sin modificar la presión) se ejerce una misión de reservorio y regulación de la expulsión controlada de la materia fecal.

Por otra parte, el funcionalismo correcto de cuanto se refiere, exige la integridad anatómica y estructural de este tubo digestivo. A este respecto conviene recordar aquí las principales capas en las que genéricamente se constituye, del interior al exterior, es decir, hacia la luz intestinal, dejando al margen características particulares de cada una de las partes que lo componen: serosa, muscular, con dos capas bien diferenciadas, interna (músculo longitudinal) y externa (músculo circular), entre las que se asienta el plexo mientérico o de Auerbach, submucosa, que contiene el plexo nervioso submucoso o de Meissner, y mucosa. Las capas submucosa y mucosa albergan a su vez, las glándulas de secreción. Los plexos mencionados ejercen un papel esencial, el primero de ellos (Meissner) como sistema sensor y el otro (Auerbach) como sistema efector, tanto de la función motora como secretora.

1.2. Páncreas

El páncreas es una glándula situada detrás del estómago, que posee una función doble: endocrina (participa en la regulación de la glucemia secretando insulina y glucagón a través de los islotes de Langerhans)

y exocrina (por medio de la secreción de enzimas digestivas y bicarbonato de los ácinos y conductos pancreáticos). En este capítulo interesa el papel del páncreas en el proceso digestivo, y por tanto su función exocrina.

El jugo pancreático se secreta principalmente en respuesta a la presencia del quimo en el duodeno y está compuesto por dos tipos de secreción, una enzimática, capaz de digerir los tres grandes grupos de alimentos (hidratos de carbono, proteínas y lípidos) y otra constituida por bicarbonato, que neutraliza la acidez del quimo vaciado por el estómago.

Las enzimas proteolíticas más importantes son tripsina, quimiotripsina y carboxipeptidasa, y de menor relevancia elastasas y nucleasas. Estas enzimas son capaces de degradar las proteínas hasta péptidos de cadena corta y aminoácidos.

La enzima glucolítica es la amilasa pancreática y su función es escindir los polisacáridos hasta disacáridos.

Las enzimas lipolíticas son la lipasa pancreática, la estearasa del colesterol y la fosfolipasa.

Las enzimas proteolíticas al sintetizarse en las células pancreáticas se encuentran en forma de precursores (tripsinógeno, quimiotripsinógeno y procarboxipeptidasa), que se activan al secretarse hacia la luz del tubo digestivo. El tripsinógeno se activa transformándose en tripsina a través de la enterocinasa, una enzima secretada por la mucosa intestinal cuando el quimo entra en contacto con ella, y ésta a su vez activa al resto de enzimas proteolíticas.

Las células pancreáticas secretan un inhibidor de tripsina que impide su activación tanto dentro de las células secretoras como en los ácinos y conductos. No obstante, si el páncreas sufre una lesión o se bloquean los conductos, las secreciones pancreáticas se reúnen en las zonas lesionadas del páncreas, pudiendo superarse el efecto inhibidor de la tripsina, con la consiguiente activación de todas las enzimas proteolíticas, originando una pancreatitis aguda por autodigestión.

En la secreción pancreática intervienen cuatro estímulos fisiológicos fundamentales: acetilcolina, gastrina, colecistocinina y secretina. Esta última induce la formación de grandes cantidades de bicarbonato, mientras que las demás van encaminadas a estimular las células secretoras de enzimas pancreáticas (ácinos)⁽¹⁾.

1.3. Hígado y vías biliares

El hígado es un órgano multifuncional situado debajo del hemidiafragma derecho, dividido en dos lóbulos (izquierdo y derecho) y envuelto por una cápsula densa de tejido conjuntivo. Su unidad funcional básica es el lobulillo hepático, el cual está estructurado alrededor de una vena central que drena hacia las venas hepáticas y éstas a su vez en la vena cava inferior. En la confluencia de varios lobulillos se encuentran los espacios porta, que contienen pequeñas ramas de la porta y de la arteria hepática y un conductillo biliar. El lobulillo contiene hepatocitos, células Kupffer (que pertenecen al sistema monocito-macrófago), capilares biliares, sinusoides y espacios de Disse (a través de los cuales se produce el intercambio entre la sangre y los hepatocitos).

El hígado está perfundido por medio de la arteria hepática y de la vena porta, de donde recibe sangre venosa del tracto gastrointestinal, permitiéndole actuar sobre los productos recién absorbidos en el intestino. Es un órgano con múltiples funciones, que podrían agruparse de la siguiente manera:

- a) Funciones metabólicas: interviene en el metabolismo de los hidratos de carbono, lípidos y proteínas; almacena vitaminas, actúa como depósito de metales como el hierro, cinc y cobre y presenta una función detoxificante (facilita la eliminación de fármacos y tóxicos).
- b) Funciones del sistema vascular hepático: el hígado recibe alrededor de 1.400-1.600 ml de sangre por minuto procedente de la vena porta (75%) y de la arteria hepática (25%). Al ser un órgano dilatado, puede almacenar grandes cantidades de sangre en sus vasos sanguíneos. Normalmente posee unos 450 ml de sangre, pero puede llegar incluso a 2.000 ml, actuando como reservorio de sangre cuando exista en exceso y aportándola al organismo cuando disminuye el volumen sanguíneo.
El hígado realiza una función de limpieza de sangre a través de las células Kupffer, que fagocitan elementos extraños a medida que pasa la sangre a través de los sinusoides hepáticos.
- c) Funciones secretoras. Función biliar: la secreción biliar desempeña un papel importante en la digestión y absorción de las grasas, además de servir para la excreción de diferentes productos de desecho de la sangre, sobre todo la bilirrubina (producto final de la

degradación de la hemoglobina) y el exceso de colesterol sintetizado por las células hepáticas. Esta función la desarrollaremos con más detalle a continuación, en la sección de vías biliares⁽¹⁻²⁾.

Las vías biliares están formadas por un conducto hepático, que continua hacia otro conducto llamado colédoco y por la vesícula biliar, que se comunica mediante el conducto cístico con el canal principal. En la desembocadura del colédoco en el duodeno, denominada ampolla de Vater, se encuentra el esfínter de Oddi. Es frecuente que el conducto pancreático tenga la misma desembocadura que el colédoco.

La función de las vías biliares es conducir la bilis desde el hígado hasta el duodeno.

La vesícula biliar sirve de reservorio para almacenar bilis (capacidad entre 20 y 60 ml) y verterla al intestino cuando el organismo la requiera, es decir, durante el proceso digestivo; siendo el principal estímulo para su vaciado la secreción de colecistocinina por la mucosa intestinal cuando ésta entra en contacto con el quimo rico en grasa.

La bilis está constituida por sales biliares, bilirrubina, colesterol, fosfolípidos (fundamentalmente lecitina), electrolitos y agua. El colesterol es prácticamente insoluble en agua, pero las sales biliares y la lecitina de la bilis se combinan físicamente con él para formar micelas microscópicas que son solubles. Cuando se concentra la bilis en la vesícula, se concentran simultáneamente el colesterol, las sales biliares y la lecitina, por lo que se mantiene la solubilidad del colesterol, pero en algunas situaciones anormales el colesterol puede precipitar formando cálculos, como veremos más adelante en la fisiopatología de las vías biliares.

Los ácidos biliares pueden ser primarios o secundarios. Los primarios (ácido cólico y quenodesoxicólico) se sintetizan en los hepatocitos a partir del colesterol, sufren un proceso de conjugación con glicina y taurina y se excretan a la bilis en forma de sales. Estas sales biliares poseen una acción detergente que permite desintegrar los glóbulos de grasa hasta un tamaño minúsculo y además ayudan a la absorción de ácidos grasos, colesterol y otros lípidos, formando complejos denominados micelas. En ausencia de sales biliares, se pierden por las heces el 40% de los lípidos.

Tras desarrollar su función, una parte de las sales biliares, por degradación bacteriana en el colon se transforman en ácidos biliares secundarios (ácido desoxicólico y litocólico). Los ácidos biliares se reabsorben

por un proceso de transporte activo a través de la mucosa intestinal en el íleon distal (el litocólico lo hace mínimamente), sufriendo numerosas veces un proceso de circulación enterohepática hasta que finalmente son eliminados⁽¹⁻²⁾.

2 FISIOPATOLOGÍA

2.1. Tubo digestivo

Se comentan a continuación los hechos fisiopatológicos más destacables y de actualidad, en relación con los grandes cuadros clínicos que afectan al tubo digestivo.

- a) Reflujo gastroesofágico: si bien su etiopatogenia puede considerarse de naturaleza multifactorial, parece ser que el factor principal se concreta en la incompetencia del esfínter inferior del esófago, en el sentido de mantener una presión del mismo en reposo anormalmente baja (< 12 mm Hg, valor normal de referencia). Conviene recordar que es precisamente esta estructura y la presión que ejerce en contra la que constituye la barrera natural antireflujo. Como consecuencia de todo ello el poder agresivo mayor de lo normal, en cantidad y frecuencia, de la secreción y contenido gástricos puede conducir a la génesis de la patología del reflujo (esofagitis, erosiones, etc.). Por lo que respecta a la tesis anterior que imputaba el problema a la existencia de una hernia diafragmática o de hiato, hasta el punto de considerar ambos términos intercambiables, actualmente se cree que aquélla no representa un factor determinante, aceptando en todo caso que pueda ejercer una acción favorecedora⁽³⁾. Obviamente pueden existir otros factores que finalmente alteren el gradiente de presión y faciliten el reflujo, como puede ser el caso entre otros, de la obesidad constitucional o el de la presencia de ciertos alimentos que reducen tal presión (grasas, chocolate, menta, etc.), aunque en esencia el mecanismo fisiopatológico sigue siendo el mismo.
- b) Úlcera péptica: en esta apartado puede significarse que, desde la edición anterior, se ha producido un avance sustancial. Aun teniendo por válida la teoría fisiopatológica del desequilibrio de Alquist⁽⁴⁾, entre factores agresivos y defensivos, hoy parece claramente establecido que, dejando al margen la patología ulcerosa inducida por fármacos AINE, o la co-
- existente dentro de un síndrome de Zollinger-Ellison, en el desajuste de estos últimos (defensivos) interviene decisivamente la infección por *Helicobacter pylori*, de modo que ya no se concibe el control y la curación definitiva de una úlcera péptica, si no es mediante el correspondiente tratamiento antimicrobiano, capaz de erradicar al microorganismo que se refiere. De acuerdo con datos de la bibliografía⁽⁵⁻⁷⁾, excluidos los procesos ulcerosos antes citados, el 80-95 % de los casos de úlcera duodenal y el 80 % de los de úlcera gástrica se asocian definitivamente con la existencia del *Helicobacter pylori*. Se han documentado varios efectos de este germen que supone una alteración del concepto defensivo de "barrera-mucosa" (reacción inflamatoria que cambia su arquitectura, desintegración del moco por acción de proteasas específicas, disminución de la secreción duodenal de bicarbonato, etc.).
- c) Dispepsia funcional y síndrome del intestino irritable: etimológicamente, para definir el término de dispepsia habría que referirse a la existencia de molestias por mala o difícil (dis) digestión (pepsia o pepto). Por tanto, se incluirían aquellos procesos de malestar abdominal, con sintomatología muy diversa e imprecisa de origen funcional, es decir, una vez eliminadas otras múltiples causas orgánicas o estructurales que pudiesen justificarlas (reflujo, úlcera, trastornos pancreáticos o hepáticos, enfermedades metabólicas, etc.). En tal concepto podría admitirse también el de síndrome de intestino irritable (o más específicamente, de colon irritable) en el que se refiere un dolor abdominal anodino, acompañado de otros síntomas, sin que se identifique tampoco un origen orgánico definido.

Desde el punto de vista fisiopatológico cabe señalar que su conocimiento es poco claro y más bien escaso, pudiendo intervenir múltiples factores, aunque parece, sobre todo por lo que respecta al síndrome del Intestino o Colon Irritable, que se consolida cada vez más la hipótesis de la existencia de una hipersensibilidad individual del intestino (con percepción aumentada y dolorosa), ante sensaciones o estímulos de plenitud o distensión, a lo largo del aparato digestivo. En esta línea de pensamiento pierde valor la importancia que se concedía anteriormente a los factores psicosociales o de trastornos afectivos, aunque no pueda desestimarse del todo la interrelación entre ambos hechos, como expresión final de carácter psicósomático.

d) Náuseas y vómitos: se comentan brevemente dos situaciones de náuseas y vómitos que interesan particularmente a los Servicios Farmacéuticos en el medio hospitalario, dada la importancia fisiopatológica que adquiere el mecanismo de su producción, a través de la vía neurotransmisora serotoninérgica (receptores 5-HT₃), y la notable repercusión que ello supone en la estrategia de su prevención o tratamiento farmacológicos. La émesis inducida por los fármacos antineoplásicos depende en su severidad e incidencia de ciertas variables, entre las que destaca el propio potencial emetógeno de la molécula o moléculas que componen el régimen quimioterápico, y se relaciona en su etiopatogenia con la acción excitadora de la zona quimiorreceptora gatillo (ZQG) de tales principios activos o de sus metabolitos, mediada por el sistema transmisor comentado de serotonina (Figura 2).

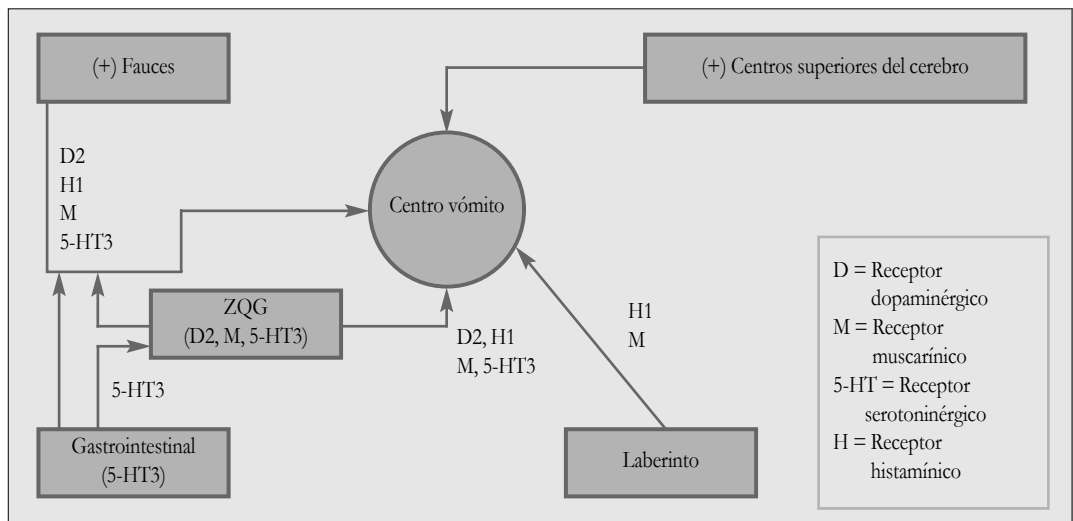
Otro tanto puede señalarse con relación a las náuseas y vómitos que ocurren tras la cirugía, como hecho patológico principal del periodo postoperatorio, que afecta al 25-30% de los casos. Por diversos mecanismos las acciones de la propia cirugía, anestesia, etc., inciden por la vía serotoninérgica ya mencionada, tanto sobre el tracto gastrointestinal como sobre la ZQG, provocando la situación emética que se comenta. Más adelante, en el apartado correspondiente, se discute el valor terapéu-

tico para estas circunstancias patológicas de los fármacos antagonistas serotoninérgicos de tipo 5-HT₃, como sustancias de reciente incorporación a la terapéutica, con un excelente perfil de seguridad y eficacia a estos fines.

e) Alteraciones intestinales. Diarrea y estreñimiento: por lo que se refiere a la fisiopatología de la diarrea, se recogen seguidamente los principales mecanismos de su producción que conviene conocer, independientemente de las múltiples causas etiológicas que pueden quedar representadas en cada uno de ellos:

- Alteración en la absorción intestinal, de forma que solutos retenidos en la luz generen un efecto osmótico de arrastre. En este grupo habría que incluir todo el grupo de los cuadros diarreicos relacionados con los síndromes de malabsorción (enfermedad celíaca y de disacaridasas, síndrome de intestino corto, yatrogenia postgastrectomía, otras causas de esteatorrea, etc.).
- Incremento neto de los procesos de secreción intestinal, por agresión de carácter inflamatorio sobre el epitelio de la mucosa (diarrea secretora, con eliminación en exceso de agua y electrolitos). Se agrupan en este apartado los procesos exudativos y secretores de las enfermedades inflamatorias crónicas del intestino, comentadas en el apartado siguiente, y sobre todo la diarrea aguda de origen infeccioso, como causa princi-

Figura 2. Principales mecanismos de activación del vómito.



pal de morbilidad y aun mortalidad en el tercer mundo o en países en vías de desarrollo, a través de su complicación más grave y directa, como es la deshidratación.

- Trastornos de naturaleza motora, que incluye el resto de síndromes diarreicos, una vez eliminados los anteriores, y que suele originarse más comúnmente por aumento en el peristaltismo propulsor, como en el síndrome del intestino irritable, pero también por disminución de éste que al permitir un sobrecrecimiento microbiano, conduce a una situación de malabsorción con esteatorrea y diarrea.

Con respecto al estreñimiento conviene recordar que el hecho patológico más significativo lo representa el estreñimiento crónico idiopático, es decir, de causa desconocida, descartados los cuadros de estreñimiento que son síntoma de una enfermedad orgánica gastrointestinal, o incluso secundarios a enfermedad sistémica metabólica o endocrina. En este caso la fisiopatología hace referencia, o bien a un trastorno en la motilidad colónica, tanto de hipomotilidad por reducción de los movimientos propulsivos, como de hiperomotilidad con incremento de los no propulsivos o segmentarios, o bien a un cuadro de obstrucción mecánica o funcional de la parte distal de salida colon-recto.

- f) Enfermedades inflamatorias crónicas del intestino: como avance más significativo en los últimos tiempos, aunque sigue siendo cierto que la fisiopatología precisa de tales enfermedades no ha sido todavía desentrañada, se destaca que parece afianzarse cada vez con mayor evidencia, el origen inmunológico de ellas, no sólo de la Colitis Ulcerosa, sino también y más recientemente de la propia Enfermedad de Crohn. Hoy está bien documentado⁽⁸⁾ que por ejemplo en las crisis agudas de Colitis Ulcerosa hay un aumento significativo en la producción por parte de la mucosa afectada, de diversos elementos inmunológicos (células T, macrófagos, moléculas de IgG, etc.). De igual modo se constata que en la enfermedad activa de Crohn existe una importante participación de neutrófilos, células T, macrófagos, etc., pero particularmente citocinas proinflamatorias como interleucinas y sobre todo el factor de necrosis tumoral alfa (FNT α) que se considera clave para iniciar y perpetuar el proceso patológico de inflamación de la mucosa intestinal⁽⁹⁾. Tanto es así que hoy constituye una diana

prioritaria en las estrategias terapéuticas en fase de investigación.

2.2. Páncreas

La glándula pancreática puede sufrir un proceso inflamatorio que se manifiesta de forma aguda o crónica, dando lugar a dos patologías bien definidas y diferenciadas: Pancreatitis aguda y Pancreatitis crónica⁽¹⁰⁾.

- a) Pancreatitis aguda: la pancreatitis aguda es una patología relativamente común que se define como una inflamación aguda del páncreas, que puede afectar además a tejidos circundantes y órganos a distancia. Esta inflamación se produce como consecuencia de una liberación in situ de las enzimas pancreáticas en su forma activa dando lugar a la autodigestión del tejido pancreático, necrosis glandular y posibilidad de lesión de los órganos más cercanos (colon, estómago, duodeno y vasos esplénicos)^(10,11).

En los casos más severos, las proteasas activadas actúan en todo el organismo, produciendo alteraciones hemodinámicas, metabólicas, insuficiencia renal, distress respiratorio y fracaso multiorgánico⁽¹²⁾. El mecanismo de liberación patológica de estas enzimas no es bien conocido, pero se acepta que los factores que intervienen son la hipertensión ductal por la implantación de cálculos en la ampolla de Vater y/o el reflujo al conducto pancreático de bilis y del contenido duodenal⁽²⁾.

En España se estima una incidencia de pancreatitis aguda de 383 casos por millón de habitantes/año en personas de ambos sexos, sobre todo entre la cuarta y sexta década de la vida. La mortalidad supone del 13 al 15% de los casos, pero cuando es necrohemorrágica o surgen complicaciones puede llegar al 50-70%⁽¹⁰⁾.

- b) Pancreatitis crónica: es una inflamación permanente de la glándula pancreática que se traduce en un deterioro progresivo e irreversible de la estructura anatómica y de sus funciones exocrina y endocrina. Suele afectar más a varones entre la tercera y la cuarta década de la vida y la principal causa de esta enfermedad es la ingesta de alcohol (70-80% de los casos) aunque también pueden estar implicados otros factores^(10,12).

El alcohol podría actuar como un tóxico celular capaz de producir una acumulación de gotas

de grasa en el interior de las células acinares y de activar las enzimas intracelulares; además altera la regulación de la secreción pancreática provocando un aumento y precipitación de las proteínas pancreáticas, enlentecimiento del flujo de la secreción y formación de tapones en el interior de los conductillos pancreáticos^(10,12). El pronóstico es incierto porque influyen muchas circunstancias y rara vez es causa directa de muerte, sino que esta suele deberse a los efectos nocivos del alcohol sobre otras vísceras⁽¹⁰⁾.

2.3. Hígado y vías biliares

a) Hepatitis vírica: la hepatitis es una enfermedad infecciosa del hígado, causada por distintos virus y caracterizada por necrosis hepatocelular e inflamación. Los virus implicados en este proceso son fundamentalmente los virus de la hepatitis A, B, C, D y E, aunque también puede producirse con mucha menor frecuencia por otros como el Virus de Epstein-Barr, Citomegalovirus, Virus Herpes Simple y Virus Varicela Zóster⁽¹³⁾.

El cuadro clínico y las lesiones histológicas son semejantes pero existen diferencias en el mecanismo de transmisión, periodo de incubación y evolución de la infección. Los virus de la hepatitis B, C y D pueden cronificar⁽¹³⁾.

El virus de la hepatitis A (VHA) se transmite por vía fecal-oral, por contacto persona-persona o por contaminación del agua o alimentos con materias fecales que contienen el virus. El periodo de incubación es de 4 semanas y la respuesta serológica de las personas infectadas es el desarrollo precoz de inmunoglobulinas Ig M e Ig G contra el virus, que persisten entre 3 y 12 meses tras la curación y confieren inmunidad permanente frente al virus. No se han visto casos de cronificación de la infección por VHA⁽¹²⁾.

El virus de la hepatitis B (VHB) se transmite por vía parenteral y sexual siendo el periodo de incubación aproximadamente 2 meses. Los recién nacidos de madres con infección activa por este virus se infectan en más del 90% de los casos si no son protegidos adecuadamente en el momento del nacimiento. Las personas más expuestas al VHB son drogadictos por vía parenteral, personal sanitario, pacientes hemodializados, personas con vida sexual promiscua (prostitutas, homosexuales masculinos) y los que

conviven con una persona infectada. Tras la infección aparecen en sangre HB_sAg, HB_eAg, DNA del VHB, actividad DNA polimerasa además de anticuerpos Ig M e Ig G anti HB_e. La infección puede seguir un curso favorable y evolucionar hacia la curación, desapareciendo entonces HB_eAg y el DNA del VHB y permaneciendo Ig M anti HB_c durante 3-12 meses y Ig G anti HB_e durante toda la vida, o puede dar lugar a una infección persistente en el 5% de los pacientes inmunocompetentes, proporción que aumenta en pacientes con inmunodeficiencia (ancianos, VIH positivos), en los cuales se sigue detectando HB_sAg, HB_eAg y DNA junto con signos clínicos de la enfermedad. Cuando sólo aparece HB_sAg indica estado de portador sano del virus (el virus permanece pero sin replicarse). La patogenia de la hepatitis B se cree que tiene relación con el ataque mediado por linfocitos T citotóxicos contra los hepatocitos en cuyo interior se replica el virus y en cuya membrana se expresan los antígenos víricos^(12,13). El virus de la hepatitis C (VHC) se transmite sobre todo por vía parenteral, a partir de transfusiones de sangre o hemoderivados contaminados y uso de jeringuillas contaminadas, aunque desde 1990 la proporción de contagio a través de sangre ha disminuido notablemente debido a los controles cada vez más rigurosos que se realizan sobre los donantes. También se han encontrado casos de transmisión nosocomial, sexual (excepcionalmente) y vertical (menos del 5% de madres infectadas transmiten el virus a sus hijos). Al adquirir la infección, los pacientes presentan anticuerpos contra las diferentes proteínas del virus. La presencia de infección activa viene dada por la determinación del RNA de VHC en suero. Una característica importante de este virus es que más del 75% de las infecciones evolucionan hacia la cronicidad^(12,13).

El virus de la hepatitis D (VHD) se transmite de la misma manera que el VHB, y presenta una característica muy peculiar, para poder replicarse y producir infección necesita al VHB, con lo cual puede ocurrir que la infección se realice al mismo tiempo por los dos virus (coinfeción) o que el VHD infecte a una persona que previamente presentaba una infección por VHB (sobreinfección). Los marcadores serológicos del VHD son anticuerpos Ig M e Ig G contra el virus. Habitualmente la infección evoluciona hacia la curación, aunque existen casos de hepatitis fulminante^(12,13).

El virus de la hepatitis E (VHE) se transmite al igual que el VHA por vía fecal-oral y se ha visto en epidemias transmitido por el agua en países subdesarrollados^(12,13).

El pronóstico de las hepatitis víricas agudas suele ser bueno en la mayoría de los casos^(12,13).

- b) Cirrosis hepática: la cirrosis hepática es una enfermedad crónica e irreversible del hígado que se caracteriza anatomopatológicamente por fibrosis y formación de nódulos de regeneración que dan lugar a una desestructuración de los vasos sanguíneos y lobulillos hepáticos. La destrucción de los hepatocitos suele exceder a la renovación, y el hígado se va reduciendo de tamaño, adquiere un aspecto nodular y se endurece. En estadios avanzados, la desestructuración hepática alcanza tal nivel que interfiere con la función hepatobiliar y la circulación sanguínea dentro y desde el hígado^(12,14).

La cirrosis hepática se manifiesta, fundamentalmente entre los 40 y 60 años y más frecuentemente en el sexo masculino, en dos fases. En una primera etapa se habla de cirrosis hepática compensada, caracterizada por la ausencia de síntomas y complicaciones. La mediana de supervivencia de los pacientes en esta fase de la enfermedad es superior a 10 años. No obstante, una vez que se manifiestan síntomas (ascitis, hemorragia digestiva, encefalopatía hepática...), se alcanza la segunda etapa llamada cirrosis hepática descompensada, donde la probabilidad de supervivencia 3 años después de la descompensación es del 30%. Llegado este punto, los pacientes mueren fundamentalmente por insuficiencia hepática, hemorragia digestiva, infecciones, síndrome hepatorenal y cáncer primitivo de hígado, siendo la única solución curativa el trasplante hepático^(12,14).

- c) Litiasis biliar: podemos definir la litiasis biliar o colelitiasis como la presencia de cálculos en el interior de la vesícula biliar. Estos cálculos pueden ser de dos tipos: cálculos de colesterol y cálculos pigmentarios^(2,12,15).

- 1) Cálculos biliares de colesterol: son los más frecuentes (80% del total) y su principal componente es el colesterol, además de calcio, pigmento y glucoproteínas.

La patogénesis de estos cálculos depende de las alteraciones de la función hepática y biliar, que dan lugar a una excreción excesiva de colesterol en la

bilis. Como hemos visto en la fisiología de las vías biliares, la bilis está formada fundamentalmente por sales biliares, fosfolípidos (lecitina) y colesterol. La solubilización del colesterol en la bilis se produce gracias a su interacción física con las sales biliares y la lecitina a una concentración determinada. Si esta bilis se secreta sobresaturada de colesterol, puede precipitar y dar lugar a cálculos. Los factores que pueden dar lugar a una bilis rica en colesterol son:

- Aumento de la secreción de colesterol (ocurre en la obesidad, embarazo y ayuno).
- Disminución de la secreción de ácidos biliares (es típico de los indios norteamericanos y está asociado a enfermedad distal del intestino delgado).
- Hipomotilidad de la vesícula biliar, que da lugar a un vaciado incompleto de la misma con la consiguiente acumulación de arenilla o cálculos en formación (ocurre en el ayuno prolongado, nutrición parenteral prolongada, cirugía abdominal, duración de estancia en UCI, sida, embarazo y utilización de determinados medicamentos como somatostatina).
- Hipersecreción de gel de mucina. Se ha visto que las prostaglandinas regulan la secreción de este gel y que los fármacos AINE disminuyen la tasa de recurrencia de cálculos biliares tras el tratamiento de disolución con un preparado de sales biliares.

- 2) Cálculos pigmentarios: este tipo de cálculos se originan por una anomalía en el metabolismo de la bilirrubina y constituyen el 20% de las litiasis biliares.

Existen dos tipos de cálculos pigmentarios:

- Cálculos pigmentarios negros: se forman en condiciones de esterilidad y están constituidos por bilirrubinato cálcico, carbonato, fosfato, palmitato y pequeñas cantidades de colesterol.
- Cálculos pigmentarios marrones u ocre: se forman en presencia de infección secundaria a la éstasis biliar y están formados por sales cálcicas de lípidos degradados por bacterias y pequeñas cantidades de bilirrubina y colesterol.

Los mecanismos fisiopatológicos que parecen estar implicados en la formación de un exceso de pig-

mento insoluble en la bilis son fundamentalmente el aumento de la excreción hepática de bilirrubina libre (en enfermedades hemolíticas), la deficiencia de factores solubilizadores de la bilirrubina libre (en cirrosis existe déficit de sales biliares) y la desconjugación de la bilirrubina de la bilis (ocasionado por bacterias implicadas en infecciones de las vías biliares).

La prevalencia de los cálculos biliares varía mucho entre los diferentes grupos étnicos, situándose en torno al 12% en los países occidentales. En cuanto al sexo, la litiasis biliar es más frecuente en mujeres y su prevalencia aumenta con la edad⁽¹²⁾.

3 PRINCIPALES PATOLOGÍAS

3.1. Tubo digestivo proximal

3.1.1. Reflujo gastroesofágico

Se define la enfermedad por reflujo gastroesofágico (RGE) como toda situación patológica en la que el contenido del estómago/primer porción del duodeno vuelve retrogradamente al esófago, por encima de lo que en cantidad y frecuencia se considera normal, pudiendo provocar una sintomatología específica, por acción de irritación e inflamación de la mucosa afectada (esofagitis). Hay que tener en cuenta que el reflujo se produce en cierta medida de manera fisiológica, en la población general, especialmente en el periodo postprandial, pero en estas condiciones normales no provoca alteración alguna.

El síntoma principal y en muchos casos único, consecuencia de la agresión, es el de la sensación de quemazón o ardor a lo largo de todo el trayecto esofágico, que puede llegar hasta la faringe y generalmente cede bien espontáneamente, con medidas posturales sencillas, o bien con la administración de fármacos antiácidos.

En otros casos se presentan alteraciones patológicas severas y rebeldes a su control, llegando incluso a surgir complicaciones graves y urgentes como son las erosiones, úlceras, perforaciones, hemorragias y aun un verdadero síndrome por aspiración. Al igual que sucede en la úlcera péptica, la aparición de lesiones en el reflujo depende en esencia de que se rompa el equilibrio entre factores agresivos (el propio contenido que refluye) y defensivos (resistencia de la mucosa esofágica).

3.1.2. Dispepsia y gastroparesia

La dispepsia entendida como el dolor epigástrico o en abdomen superior, recurrente o crónico, una vez excluidas el síntoma puro de ardor o patologías orgánicas como la úlcera péptica, constituye un cuadro común y frecuente, con una prevalencia en la sociedad occidental desarrollada próxima al 25%⁽¹⁶⁾. Muchas veces se hace difícil el distinguirla, si es que ello es necesario, de una situación clínica específica de gastroparesia (éstasis gástrico sin que se objetive o exista una obstrucción aparente), hasta el punto de que hay autores que proponen ambos, como términos sinónimos y superponibles, es decir, dispepsia funcional y gastroparesia.

Considerando por tanto estos procesos como un todo, puede imputarse su origen a muy diversas causas (Tabla 1), con un hecho fisiopatológico común de base que, como se verá en la sección correspondiente a la terapéutica, justifica el interés actual y auge adquirido para su tratamiento y control por los fármacos etiquetados o conocidos como gastrocinéticos, o mejor, procinéticos. Se trata de considerar estos trastornos como una alteración en la motilidad del aparato digestivo, que se traduce directamente en un retraso en el vaciado gástrico, con relación a lo que es normal.

3.1.3. Úlcera péptica

A este respecto, dando por bien asentado todo lo recogido en la edición anterior respecto a la fisiopatología y presentación clínica de la úlcera péptica, conviene comentar en este apartado las aportaciones de progreso y de evidencia científica ocurridas desde entonces.

Por lo que se refiere a la úlcera péptica propiamente dicha lo más relevante es la relación ya indiscutible entre enfermedad ulcerosa e infección o colonización por *Helicobacter pylori*. Tal y como se indicó en apartados precedentes, hoy se acepta que, excluidas las causadas por los fármacos AINE o las de la Enfermedad de Zollinger-Ellison, el 80-95% de los casos de úlcera duodenal y el 80% de los de la gástrica se asocian a la presencia del mencionado microorganismo⁽⁵⁻⁷⁾, de tal forma que el estándar de oro de una buena práctica clínica a nivel diagnóstico, exige actualmente la comprobación de su existencia en todos los potenciales pacientes ulcerosos.

Como demostración más clara de lo que antecede se mencionan los datos bibliográficos aportados en un informe reciente de la Asociación Americana de Farmacéuticos del Sistema de Salud (ASHP)⁽¹⁷⁾, con respecto al principal problema de la úlcera péptica, el de su recurrencia una vez curada. Así, se recogen los siguientes índices al respecto, según la estrategia terapéutica seguida en cada caso:

- % recurrencia úlcera duodenal tratada con una tanda de fármacos antihistamínicos H2 (antiH2) = 85-95% por año.
- % recurrencia úlcera duodenal tratada como caso anterior + terapia mantenimiento a largo plazo con los mismos fármacos antiH2 = 30% por año.
- % recurrencia úlcera duodenal tras tratamiento completo + erradicación de *Helicobacter pylori* = 6% en los 12 meses siguientes.

Tabla 1. Causas principales de Gastroparesia

- Postcirugía :
 - Vagotomía y piloroplastia
 - Resección gástrica distal (con o sin vagotomía)
- Trastornos de la motilidad intestinal :
 - Miopatías y neuropatías intestinales
 - Distrofia muscular progresiva
 - Amiloidosis
 - Colagenosis (escleroderma, dermatomiositis, LED)
 - Síndromes paraneoplásicos
 - Dismotilidad por irradiación
- Trastornos en la inervación intestinal :
 - Infecciones (Clostridium, Herpes, Epstein-Barr)
 - Enfermedades degenerativas (Guillain-Barré)
- Alteraciones SNC:
 - Lesiones espinales
 - Lesiones intracraneales
 - Alteraciones psíquicas
- Trastornos Endocrino-Metabólicos :
 - Diabetes mellitus
 - Hipotiroidismo
 - Hipoparatiroidismo
- Causas iatrogénicas (fármacos) :
 - Agonistas adrenérgicos
 - Agonistas dopaminérgicos D₂
 - Antagonistas colinérgicos
 - Antidepresivos tricíclicos.
- Otras causas :
 - Embarazo
 - Origen desconocido (idiopático)

Todo lo que antecede ha cambiado drásticamente el planteamiento terapéutico de esta patología, ya que tal y como se discutirá en apartados posteriores, el objeto esencial en el presente es garantizar no sólo la cicatrización o curación de la úlcera, lo que en principio es relativamente fácil, sino también y más importante y complicado, obtener la erradicación del microorganismo que se menciona. Incluso se sostiene en la literatura⁽¹⁸⁾ que en todo paciente en el que se compruebe la existencia del *Helicobacter*, debe ser sometido a tratamiento antiulceroso, aun en ausencia propiamente de tal úlcera péptica.

Otro problema diferente dentro de esta sección lo constituye la prevención de la úlcera de estrés, entendida como aquella forma de gastritis erosiva o hemorrágica que puede ocurrir ante circunstancias que suponen una agresión o estrés para la integridad del individuo, como situaciones de cirugía, traumatismo, sepsis, quemaduras, fallo multiorgánico, etc. Si bien se han barajado múltiples factores etiopatogénicos al respecto, sólo dos han sido identificados como situaciones significativas de riesgo⁽¹⁹⁾. Tal es el caso de la presencia de un fallo respiratorio con ventilación mecánica y de la concurrencia de alguna coagulopatía o trastorno en el sistema de coagulación.

Finalmente conviene puntualizar que en el conjunto de resultados tanto de diversos ensayos clínicos realizados como de meta-análisis llevados a cabo se concluye que al menos en circunstancias de riesgo como las señaladas, la profilaxis de la úlcera resulta eficaz, con significación estadística.

3.1.4. Náuseas y vómitos

Actualmente y por lo que respecta a las dos situaciones clínicas de náuseas y vómitos que interesan particularmente a este capítulo (náuseas del postoperatorio y por quimioterapia antineoplásica), el elemento esencial para la discusión se centra, tal y como se reco-

ge en la Figura 2, en la importancia máxima de la vía activadora de la transmisión del reflejo del vómito ligada al receptor serotoninérgico tipo 5-HT₃, localizado tanto a nivel gástrico, como en la ZQG (región quimiosensible del área postrema). Como consecuencia práctica de este hecho, hacen su aparición para la prevención y tratamiento los fármacos antagonistas 5-HT₃, que sitúan hoy en día el punto de referencia para la terapéutica farmacológica.

En el caso de las náuseas y vómitos por antineoplásicos se hace obligado conocer además los siguientes aspectos clínicos, de especial interés práctico. Por un lado conviene señalar que aunque pueden intervenir otros factores, su incidencia y gravedad dependen muy directamente del potencial emetógeno de los quimioterápicos, individualmente o en las asociaciones correspondientes, junto con la duración de su acción farmacológica. A modo de orientación se presenta en la Tabla 2 el esquema propuesto por Hesketh⁽²⁰⁾ sobre este particular. Y por otro, resulta básico para el buen control de la iatrogenia que se comenta, tener en cuenta los tipos de vómitos y sus características en el tiempo, inducidos por estas sustancias, tal y como se especifican a continuación:

- Émesis temprana: de inicio en las primeras 4 horas desde la administración de la quimioterapia, con un presumible efecto máximo o pico entre las 4 y las 10 horas, y una regresión o desaparición entre las 12 y las 24 horas de tal administración.
- Émesis retrasada o tardía: suele aparecer transcurridas más allá de las 24 horas postadministración, pudiendo incluso acontecer varios días después.
- Émesis anticipatoria o psicógena: se presenta antes de la administración del agente inductor, como reacción de base psicógena, por una experiencia nauseosa de tratamientos anteriores.

Cada uno de estos tipos clínicos exige una actitud o estrategia terapéutica diferente; de ahí la importancia de conocer estos detalles con la máxima exactitud o precisión.

Por su parte, los principales factores de riesgo a conocer y controlar respecto a las náuseas y vómitos postoperatorios, guardan relación básicamente con características del propio paciente (edad, peso, sexo, predisposición individual, historia previa de cinetosis), del proceso anestésico (tipo de premedicación, uso o no de anticolinérgicos como Atropina o Escopolamina,

gases o vapores anestésicos utilizados y duración de la anestesia) o de la cirugía practicada (que por sí misma representa un riesgo muy diferente de una a otra). Como es lógico, todo ello condiciona también que la actitud terapéutica o profiláctica sea distinta, según las condiciones de cada caso particular.

3.2. Tracto intermedio.

Síndromes de malabsorción

Desde el punto de vista patológico los principales síndromes de malabsorción que luego se detallan, implican en esencia una significativa pérdida de peso, por un trastorno diarreico importante y de difícil control, además obviamente de la malabsorción y déficit que conllevan de algunos nutrientes como grasas, azúcares, proteínas, vitaminas, etc. Se mencionan por su mayor trascendencia y repercusión los siguientes:

- Insuficiencia exocrina del páncreas: se evidencia clínicamente sólo tras alcanzarse una reducción en la actividad de las enzimas pancreáticas (lipasas y proteasas) del 90% o superior.
- Trastornos biliares con colestasis: conducen en casos severos a una drástica disminución en la concentración luminal de sales biliares.
- Síndrome de intestino corto: se manifiesta básicamente con esteatorrea y diarrea, por malabsorción de ácidos biliares y grasas, junto con deshidratación y trastornos electrolíticos (hipocalcemia, hipomagnesemia).
- Malabsorción en casos de sida: de reciente implicación patológica, se relaciona o puede ocurrir por la sobreinfección oportunista por *Micobacterium avium* y *Cryptosporidium*.
- Déficit de disacaridasas: como defecto primario se genera, por diferentes causas, entre ellas las infecciones anteriores del sida, una declinación muy significativa en las concentraciones de lactasa, lo cual se acompaña de una importante diarrea osmótica.
- Enfermedad celíaca: caso especial de malabsorción, de base genética, en el que el hecho básico, además de poder existir secundariamente un déficit de lactasa, consiste en una respuesta anormal inmunológica a la gliadina (componente proteínico presente en el gluten de diversos cereales), lo que genera una atrofia de los villi de la mucosa intestinal, con malabsorción, diarrea y predisposición a ciertos tipos de cáncer

Tabla 2. Potencial emetógeno de los antineoplásicos

Nivel	Frecuencia émesis (%)	Fármaco Antineoplásico
5	> 90	Carmustina > 250 mg/m ² Cisplatino > = 50 mg/m ² Ciclofosfamida > 1,5 g/m ² Dacarbazina Mecloretamina
4	60-90	Carboplatino Carmustina < = 250 mg/m ² Cisplatino < 50 mg/m ² Ciclofosfamida 0,75 - 1,5 g/m ² Citarabina > 1 g/m ² Doxorrubicina > 60 mg/m ² Metotrexato > 1 g/m ² Procarbazina oral
3	30-60	Ciclofosfamida < = 0,75 g/m ² y oral Doxorrubicina 20 – 60 mg/m ² Epirubicina < = 90 mg/m ² Idarrubicina Ifosfamida Metotrexato 0,25 – 1 g/m ² Mitoxantrona < 15 mg/m ²
2	10-30	Docetaxel Etopósido 5-FU < 1 g/m ² Metotrexato 50 – 250 mg/m ² Mitomicina Paclitaxel
1	< 10	Fludarabina Hidroxiurea Metotrexato < 50 mg/m ² Vinblastina Vincristina Vinorelbina

gastrointestinal (carcinomas de orofaringe, esófago, linfomas en intestino delgado, etc.).

3.3. Tubo digestivo distal

3.3.1. Diarrea

De los múltiples cuadros o tipos de diarrea que podrían comentarse se ha elegido aquí el de la diarrea aguda de origen infeccioso, por el notable problema de sa-

lud o de morbi-mortalidad que representa, particularmente en el tercer mundo o en los países en vías de desarrollo. Como concepto, se establece el criterio de una frecuencia de paso de heces de al menos 3 veces en 24 horas, que se acompaña como mínimo de 1 síntoma propio de afectación entérica (náuseas, vómitos, malestar y calambres abdominales, fiebre, tenesmo, sangre o moco en las heces, etc.). El principal problema a prevenir o tratar es el de la deshidratación, que se erige así en el objetivo diana para esta afección.

Con referencia particular ya a la diarrea del viajero se ha estimado en la literatura⁽²¹⁾, una frecuencia de afectación próxima al 40 % de los viajeros internacionales a las zonas tropicales o subtropicales, lo que viene a significar una masa permanente de unos 6,4 millones de personas afectadas. El factor etiológico principal lo constituye el mismo destino, siendo globalmente los gérmenes responsables, en primer lugar el *Escherichia coli* enterotóxico, seguido de otros microorganismos como *Shigella*, *Salmonella*, *C. jejuni* o rotavirus, y finalmente parásitos como *Giardia*, *Cyclospora* o *Cryptosporidium*, aunque estos últimos producen más frecuentemente cuadros de diarrea persistente con tendencia a la cronicidad. En cualquier caso conviene tener en cuenta que hasta en un 50% de las ocasiones no se logra indentificar el agente causal, lo que aumenta el valor de una acción terapéutica empírica bien planteada.

Finalmente, como ya se ha referido y se discutirá en la sección de tratamiento, el objetivo prioritario y de mayor impacto para la salud pública es el del control de la deshidratación que esta patología conlleva. A este respecto se hace necesario recordar a modo de prueba que según se cita en la bibliografía⁽²²⁾, las muertes ocasionadas al año por la diarrea se cifran en unos 2 a 4 millones de niños.

3.3.2. Estreñimiento

La definición de estreñimiento como condición patológica siempre es difícil, ya que se trata de determinar cuándo una situación concreta se aleja significativamente de un hábito normal, que puede variar de unos individuos a otros, considerando sólo el factor frecuencia, desde un paso de heces de 3 veces al día, hasta otro de 3 veces por semana. Por tal razón, se han sugerido muy diversos criterios a la hora de establecer el concepto más correcto de estreñimiento. En nuestro caso nos han parecido acertadas las sugerencias de Benages⁽²³⁾ y Drossman et al.⁽²⁴⁾, en las que se pone el énfasis no sólo en la frecuencia de emisión o producción de heces, sino también en la dificultad de la defecación propiamente dicha. Así, se refiere que existe un estreñimiento como entidad patológica, cuando se evidencia tal dificultad en más del 25 % de las ocasiones o se produce un paso de heces inferior a 2-3 veces a la semana. En estos parámetros se señala que la prevalencia de esta alteración llega a aproximarse al 2% de la población general, lo que establece la verdadera dimensión de la

cuestión.

Desde el punto de vista de la educación, formación e información sanitarias, interesa aquí destacar particularmente el problema que suscita el estreñimiento crónico idiopático, sin causa orgánica aparente, dejando aparte etiologías concretas de estreñimiento acompañante a multitud de enfermedades sistémicas (metabólicas, endocrinas, neurológicas, etc.) o secundarias a medicamentos. Esta forma crónica que se comenta surge muchas veces por mantener un hábito o estilo de vida poco saludable, con esquemas de alimentación desaconsejados, sedentarismo, obesidad, etc., e induce por desinformación o desconocimiento al abuso de ciertos fármacos laxantes capaces de provocar a su vez otros efectos nocivos añadidos, como se discutirá más adelante en la sección correspondiente. En este sentido, la atención farmacéutica tiene un importante papel que cumplir para corregir estas prácticas equivocadas y mejorar el estado de salud o la calidad de vida relacionada con la salud de la sociedad en general.

Para concluir se añade que al tratarse además de una situación crónica, el estreñimiento al que se alude puede desembocar en complicaciones severas que requieren intervención sanitaria concreta (cuadros de pseudoobstrucción u obstrucción intestinal, con formación de hernias por aumento de la presión intrabdominal, consolidación de fecalomas con impactación fecal, ulceraciones de la mucosa, etc.) e incluso infecciones importantes de orina en el sexo femenino.

3.3.3. Síndrome del colon irritable

Se incluye aquí la patología de dolor abdominal inespecífico, de carácter crónico-recurrente, acompañada de alteraciones en los hábitos intestinales (tanto en el sentido de aparición de diarrea como de estreñimiento) y distensión, todo ello en ausencia de cualquier alteración estructural u orgánica que lo justifique. En ocasiones asocia también otros síntomas extraintestinales como nicturia, fatiga, dolor de espalda, e incluso trastornos psíquicos como depresión o ansiedad. Esta entidad nosológica resulta especialmente interesante porque según se cita⁽²⁵⁾, es la condición más común que demanda una consulta en gastroenterología en el medio de la Atención Primaria, afectando al 15-20% de la población en un momento dado, y viene a significar el 50% del total de las de la Atención Especializada. Por todo ello se hace necesario conocerla lo más

profundamente posible, con objeto de plantear su correcto tratamiento y solucionar así un importante problema de preocupación por la salud en esta especialidad médica. Sobre este particular es asimismo esencial recordar el mecanismo fisiopatológico que actualmente se acepta, de una hipersensibilidad visceral, con aumento de respuesta ante la distensión intestinal y agravada en algún caso por la concurrencia de una infección gastrointestinal o por factores emocionales (estrés neurovegetativo), así como el alto nivel de eficacia por efecto placebo (30-40% según unos autores, e incluso hasta 70% según otros).

3.3.4. Enfermedades inflamatorias crónicas del intestino

Como es bien conocido, bajo este concepto se agrupan los trastornos inflamatorios crónicos del tracto gastrointestinal que comprenden básicamente las entidades Colitis Ulcerosa y Enfermedad de Crohn. Ambas presentan muchas veces hechos clínicos y patológicos similares que dificultan su diagnóstico diferencial de manera precisa, aunque desde un punto de vista académico y formal existen entre ellas diferencias evidentes de sobra conocidas y que no es necesario detallar aquí. La expresión clínica más usual de estas enfermedades lo es en forma crónica recurrente, con periodos intermitentes y alternantes de remisión (sin sintomatología) y de recaída (en forma de brotes agudos de patología inflamatoria, con todo el cortejo de síntomas perfectamente descritos en la literatura, como diarrea con moco, pus o sangre, dolor abdominal, ulceraciones, abscesos, malabsorción, etc.).

Como único dato esencial que supone un cierto avance o progreso en el conocimiento de estas enfermedades, desde la edición anterior, se resalta el hecho de que cada vez se afianza más la teoría etiológica de carácter inmunológico, según lo demuestra que en las crisis agudas hay claramente un incremento de producción por la mucosa afectada de células y elementos de este sistema (linfocitos T, macrófagos, neutrófilos, citocinas, interleucinas, etc.). De este modo, se comprende y justifica el enorme interés en la investigación de estos extremos, ya que si se confirman o consolidan estas hipótesis, la estrategia terapéutica se dirigirá en mayor medida a frenar o corregir la activación de los mecanismos inmunológico-inflamatorios, responsables de los episodios agudos de enfermedad.

3.4 Órganos relacionados

3.4.1. Pancreatitis

a) Pancreatitis aguda: los pacientes con pancreatitis aguda manifiestan como síntoma más característico un dolor abdominal intenso, continuo, en el epigastrio o mesogastrio, que puede irradiar a espalda y que se puede prolongar durante horas. El dolor puede acompañarse de náuseas, vómitos, distensión abdominal y con menor frecuencia fiebre y shock⁽¹⁰⁾. La etiología más frecuente es la litiasis biliar (30-75%) seguida del alcoholismo (15%), alteraciones estructurales del duodeno, vías biliares y pancreáticas, colangiopancreatografía endoscópica retrógrada (CPRE) (1-3%), cirugía de estómago y vías biliares, trasplante renal, traumatismo abdominal o infecciones por virus y parásitos. Algunos fármacos también pueden desencadenar una pancreatitis aguda como las sulfonamidas, Azatioprina, Mercaptopurina, Acido Valproico y Pentamidina^(10,12).

El diagnóstico se realiza basándose tanto en la clínica como en alteraciones bioquímicas porque no existe ninguna prueba que realmente lo confirme. Las alteraciones bioquímicas incluyen la elevación en suero y orina de los niveles de amilasa, elevación de los niveles séricos de lipasa, bilirrubina, hiperglucemia, hipertrigliceridemia e hipocalcemia^(10,12).

La radiografía simple, ecografía, TAC y CPRE pueden ayudar a identificar la causa.

El curso clínico puede ser benigno o poner en peligro la vida (en una pancreatitis grave fallecen el 40% de los pacientes), por eso es importante que el diagnóstico sea precoz y seleccionar la estrategia terapéutica más adecuada^(26,27).

La gravedad puede determinarse por signos pronósticos iniciales, siendo los más utilizados los criterios de Ranson (Tabla 3), y criterios de gravedad que incluyen la presencia de fallo multiorgánico, complicaciones locales (necrosis, pseudoquiste, absceso...) o ambos a la vez^(10,12).

b) Pancreatitis crónica: la clínica de la pancreatitis crónica es muy variada. En un 10-20% de los pacientes el dolor es leve o inexistente pero con frecuencia el paciente manifiesta un dolor epigástrico muy intenso que puede persistir durante meses sin alivio o recurrir en intervalos cortos pero frecuentes. El dolor puede acompañarse de náuseas y vómitos. Con el paso del tiempo llega a aparecer una insuficiencia

Tabla 3. Criterios de Ranson para establecer la gravedad de la pancreatitis aguda^(10, 12, 26, 27).

Al ingreso	Durante las primeras 48 horas
Edad > 55 años Recuento de leucocitos > 16.000/mm ³ Glucosa en plasma > 200 mg/dl Lactato deshidrogenasa sérica > 350 U/l Aspartato aminotransferasa sérica > 250 U/l	Disminución del hematocrito > 10% Aumento del nitrógeno ureico plasmático > 5 mg/dl Calcio sérico < 8 mg/dl PO ₂ < 60 mmHg Déficit de bases > 4 meq/l Secuestro de líquidos > 6 l
< 3 signos positivos indica mortalidad prácticamente nula. 3-5 signos positivos indican mortalidad 10-20% > 6 signos positivos indican mortalidad > 50%	

exocrina que se manifiesta en forma de esteatorrea intensa e incluso insuficiencia endocrina (diabetes mellitus).

La causa más importante de pancreatitis crónica es el alcohol (70%), seguida de causa idiopática (20%) y el resto se debe a diversas causas entre las cuales están las hiperlipemias, o causas hereditarias (10).

El diagnóstico se realiza fundamentalmente por técnicas de imagen: radiografía simple, ultrasonidos, TAC o CPRE. La amilasa y lipasa están elevadas al principio, pero se normalizan conforme progresa la enfermedad.

3.4.2. Hepatitis vírica

a) Hepatitis aguda: el cuadro clínico de la hepatitis aguda es muy variado y común a todos los virus causantes de hepatitis, diferenciándose 4 periodos:

- Periodo de incubación: comprende desde que se produce la infección hasta que aparecen los primeros síntomas. Cuanto mayor es el inóculo menos dura este periodo.
- Periodo prodrómico: desde que aparecen los primeros síntomas hasta que se manifiesta la ictericia. Generalmente dura 3-5 días aunque puede no estar presente o alargarse durante semanas. Los síntomas son cansancio, inapetencia, intolerancia a la grasa, pérdida de la capacidad olfatoria, náuseas, vómitos, dolor en el hipocondrio derecho, sensación de distensión abdominal, diarrea y cefalea. El VHA suele ocasionar fiebre.

- Periodo de estado: persisten la astenia y laxitud y aparece ictericia. Dura de 2 a 6 semanas.
- Periodo de convalecencia: se inicia con la desaparición de la ictericia y el paciente permanece todavía asténico hasta su completa recuperación.

Las alteraciones bioquímicas suelen ser elevación de la bilirrubina, transaminasas, fosfatasa alcalina y gammaglutamiltransferasa.

El diagnóstico se realiza basándose en criterios clínicos y para conocer la causa exacta es necesario determinar los marcadores serológicos de infección de los virus: Ig M anti-VHA, HbsAg, Ig M anti-HBc, anti-VHC y anti-HD.

A veces una hepatitis aguda puede complicarse y dar lugar a una hepatitis fulminante; esto es debido a una necrosis masiva del parénquima hepático. La incidencia de la hepatitis fulminante es de 2 casos por cada 1.000 hepatitis ictericas, sobre todo por VHB. La mortalidad es superior al 70%. No se han observado casos de hepatitis fulminante por VHC⁽¹³⁾.

b) Hepatitis crónica: se puede definir la hepatitis crónica como una enfermedad del hígado de más de 6 meses de duración, caracterizada por inflamación, necrosis celular e incluso fibrosis y con niveles elevados de transaminasas hepáticas.

La hepatitis crónica pueden causarla los VHB, VHC o VHD, siendo la más frecuente la originada por el VHC.

La mayoría de los pacientes permanecen prácticamente asintomáticos y la enfermedad se identifica al explorar al paciente por otro motivo, siendo la ele-

vación de transaminasas el dato que suele revelar una enfermedad hepática.

La hepatitis crónica puede evolucionar hacia cirrosis en algunos casos; en la infección crónica por VHB sobreviene en menos de la mitad de los pacientes, en la infección por VHD es más común y en el caso de la hepatitis crónica C un tercio de los pacientes llegan a desarrollar cirrosis hepática que a su vez puede conducir, con el tiempo, a un cáncer primitivo de hígado⁽²⁶⁾.

3.4.3. Cirrosis hepática

Los pacientes con cirrosis hepática manifiestan determinados signos cutáneos que no son patognomónicos de la enfermedad pero que orientan hacia el diagnóstico. Estos signos son la presencia de arañas vasculares, telangiectasias, eritema palmar, signos ungueales (fragilidad, incurvación en vidrio de reloj, estriación longitudinal y opacidad blanquecina), acropaquia, hipertrofia parotídea y contractura palmar de Dupuytren.

La causa más importante de cirrosis es el alcoholismo durante un periodo de tiempo medio de 10 años (40%), seguida de la cronificación de hepatitis vírica C (40%) o B (10%). Otras causas menos frecuentes son la cirrosis por enfermedad autoinmune, enfermedades metabólicas como la hemocromatosis, enfermedad de Wilson, o fibrosis quística, enfermedades biliares, obstrucción del drenaje venoso hepático o hepatotoxicidad por medicamentos.

En las fases iniciales de la enfermedad los pacientes manifiestan hepatoesplenomegalia, pero a lo largo de su evolución el tamaño del hígado tiende a disminuir hasta hacerse no palpable. El bazo suele estar aumentado debido a la presencia de hipertensión portal.

Otras manifestaciones que pueden aparecer en pacientes cirróticos son alteraciones endocrinas (impotencia, ginecomastia en varones, trastornos del ciclo menstrual en mujeres y diabetes), ictericia, alteraciones cardiovasculares (aumento del gasto cardíaco, disminución de las resistencias periféricas y disminución de la tensión arterial sobre todo en pacientes con ascitis), astenia y anorexia moderadas y manifestaciones hemorrágicas (por plaquetopenia y disminución de la síntesis de factores de coagulación).

Las complicaciones más frecuentes de la cirrosis son la ascitis, hemorragia digestiva, encefalopatía hepática e infecciones bacterianas y su aparición es signo de mal pronóstico.

Las pruebas bioquímicas muestran elevación de la bilirrubina en cirrosis descompensada, las transaminasas y la fosfatasa alcalina pueden estar normales o elevadas, la gammaglutamiltransferasa aumenta en pacientes alcohólicos o con colestasis, se observa hipergammaglobulinemia policlonal debido a la estimulación de los linfocitos por antígenos de origen intestinal que no son eliminados por las células Kupffer hepáticas, aparecen trastornos de la coagulación porque no se sintetizan los factores en el hígado y anemia por pérdidas en hemorragias del tubo digestivo, déficit de ácido fólico, toxicidad del alcohol en la médula ósea o hemólisis por hipersplenismo.

Otras exploraciones que ayudan al diagnóstico son la ecografía abdominal, que permite observar el tamaño del hígado y el bazo, la presencia de ascitis y el sistema venoso portal, la fibrogastroscoopia que muestra la presencia de varices esofágicas o gastropatía de la hipertensión portal y la biopsia hepática, única técnica que confirma de manera definitiva el diagnóstico de cirrosis hepática pero que no debe realizarse en todos los pacientes^(12,26).

3.4.4. Litiasis biliar

El principal síntoma en pacientes con litiasis biliar es el cólico biliar, caracterizado por un dolor continuo, en el epigastrio o cuadrante abdominal superior derecho que radia hacia la espalda y no se alivia con la postura. Los intervalos de los ataques son impredecibles. Los pacientes también pueden manifestar signos menos definidos como intolerancia a las comidas grasas, aerofagia, flatulencia, hinchazón abdominal postprandial, náuseas, vómitos y pirosis o permanecer asintomáticos.

Se han identificado diversos factores de riesgo para la aparición de cálculos (Tabla 4).

Las complicaciones más importantes son colecistitis aguda, coledocolitiasis, pancreatitis biliar y colangitis.

La mejor prueba diagnóstica es la ecografía.

4 TERAPÉUTICA FARMACOLÓGICA Y UTILIZACIÓN CLÍNICA

Como ya se viene reiterando en varias ocasiones, dada lógicamente la extensión limitada que tiene que tener el capítulo, se van a considerar y

Tabla 4. Factores de riesgo para la aparición de cálculos⁽¹²⁾.

Cálculos de colesterol	Cálculos de pigmento negros	Cálculos de pigmento marrones
<ul style="list-style-type: none"> - Mujeres - Edad avanzada - Indios norteamericanos - Embarazo - Medicamentos: estrógenos, clofibrato, gemfibrozilo, octreótida - Hipertrigliceridemia - Obesidad - Reducción brusca de peso - Estasis de la vesícula biliar (NPT, DM) 	<ul style="list-style-type: none"> - Hemólisis crónica - Cirrosis - Resección ileal 	<ul style="list-style-type: none"> - Obstrucción e infección biliar

comentar en este apartado, fundamentalmente aquellos aspectos del tratamiento farmacológico de las diversas patologías o de la utilización clínica de los fármacos que se citen, que supongan una novedad significativa o una aportación de progreso, con relación a lo ya recogido o expresado a estos fines en la edición anterior del libro. Quiere expresarse que se aportarán exclusivamente los datos que a nuestro criterio, se han incorporado o lo harán en el próximo futuro al estado más actual de conocimientos sobre la materia de que se trate.

4.1. Tubo digestivo proximal

4.1.1. Reflujo gastroesofágico

En el tratamiento de esta patología los principales objetivos son aliviar el dolor, promover la curación de la úlcera o erosión, si la hubiera, y prevenir o evitar tanto las complicaciones como las recaídas. Clásicamente, además de recomendar hábitos saludables que eliminen ciertos factores precipitantes del reflujo (medicamentos, tabaco, alcohol, etc.), se han venido utilizando fármacos neutralizantes o inhibidores de la secreción gástrica agresiva (antiácidos, antihistamínicos H₂, inhibidores de la bomba de protones) o protectores de la mucosa como sucralfato. De los primeros, teniendo en cuenta su gran potencia antisecretora se han mostrado eficaces los antiH₂ y los inhibidores de la bomba de protones, tanto para aliviar el dolor o sensación de ardor

como para promover la recuperación o curación del proceso patológico, siendo tanto más eficaces cuanto más potente resulte su acción frenadora de la secreción. Los antiácidos han demostrado sólo aliviar el dolor y pueden resultar de interés en casos leves, especialmente en mujeres embarazadas por su total inocuidad para el feto, o como coadyuvantes de los otros, en situaciones de mayor severidad. Por el contrario, los ensayos clínicos con Sucralfato le asignan un papel modesto en esta enfermedad.

De manera concordante con el fundamento fisiopatológico que se sostiene actualmente, de que el hecho capital radica en la reducción de la presión del esfínter esofágico, se ha generado un gran interés entre los clínicos, en la utilización de los fármacos procinéticos, cuyos datos farmacoterapéuticos principales se resumen en la Tabla 5 y se comentan con mayor detalle en la sección posterior. Estas sustancias en teoría serían las ideales para el tratamiento del RGE, ya que sus efectos farmacológicos (aumento de la presión del esfínter esofágico, aceleración del tránsito o vaciado gastrointestinal e incremento por tanto del aclaramiento esofágico), van encaminados a corregir el defecto fisiopatológico que se le supone a la enfermedad. A pesar de ello, la realidad es que hasta el momento las acciones beneficiosas han sido más bien modestas, e incluso no se ha conseguido con su uso la curación o regeneración del paciente. Permanecen todavía por tanto en fase de investigación, como alternativa de reserva ante fracasos o dificultades de los anteriormente citados.

Tabla 5. Principales fármacos procinéticos. Características diferenciales.

Tipo de fármaco	Fármaco	Acción farmacológica	Observaciones
Agonistas colinérgicos	Betanecol	PSM intestinal (acción procinética)	Uso limitado a largo plazo (efectos adversos colinérgicos)
Antagonistas Dopamina	Metoclopramida	Bloqueo D2 (acción antiemética) y (+) 5-HT ₄ plexo mientérico (acción procinética)	Acción antidopaminérgica periférica y central. Uso limitado por efectos centrales (discinesias y extrapiramidales)
	Domperidona	Bloqueo D2 perifér. (acc. antiemética)	Sin efectos adversos centrales. Débil procinético
Benzamidas sustituidas	Cisaprida y cinitaprida	(+) 5-HT ₄ plexo mientérico y débil acción D ₂ (Cinitaprida)	Efecto procinético muy potente
Agonistas motilina	Eritromicina	(+) motilidad entre las comidas	En fase de investigación

4.1.2. Dispepsia y gastroparesia

Ambos procesos con gran frecuencia se presentan asociados, si es que como sostiene muchos autores, no conforman una sola entidad patológica. En cualquier supuesto y por lo que respecta a su tratamiento, conviene recordar que se trata de alteraciones autolimitadas y que, por tanto, sólo lo requieren unos pocos casos. Se ha constatado también que hasta un 60% de los pacientes mejoran exclusivamente con un placebo, lo que no debe resultar extraño si se acepta la intervención en su origen, de ciertos factores psicosociales.

El grupo de fármacos más utilizado hoy en día en su terapéutica, considerando el componente de alteración de la motilidad que implican, es el de los procinéticos, cuyas principales características y diferencias se recogen en la Tabla 5. Comparativamente, todos parecen presentar un nivel de eficacia similar o comparable, pudiendo existir comportamientos algo distintos en el perfil de tolerancia o de inducción de reacciones adversas, lo que a veces condiciona usos clínicos concretos y específicos para cada uno de ellos.

Anecdóticamente puesto que tal hecho se halla en este momento en fase de comprobación experimental, se comenta que estos fármacos procinéticos se están investigando como medio de aumentar la respuesta a

otros medicamentos (por ejemplo, Furosemida en diabetes mellitus), debido a que pueden bien facilitar su absorción oral, o bien prevenir su degradación gástrica.

4.1.3. Úlcera péptica

Desde el reconocimiento de que en esta patología la presencia del germen *Helicobacter pylori* es básica y fundamental, su tratamiento ha cambiado drásticamente, pasando de considerar a la terapia antisecretora como la piedra angular (situación anterior) a la actual que sitúa el foco de atención en el tratamiento antimicrobiano erradicador de este microorganismo. Con respecto a los medicamentos antisecretores parece que recopilando los datos más recientes de la literatura se van asentando algunos principios importantes. No cabe ninguna duda que los inhibidores de la bomba de protones, al presentar mayor potencia antisecretora y por ende mayor eficacia, se han consolidado como los fármacos de primera elección en todas las enfermedades que se relacionan con la secreción ácida, especialmente para los casos más rebeldes o resistentes, como suelen ser la enfermedad por RGE y el síndrome de Zollinger-Ellison. No en vano han sido considerados⁽²⁹⁾ como uno de los avances más importantes aca-

cidos en la gastroenterología en los últimos tiempos. En un análisis comparado entre ellos cabe establecer de un modo genérico que salvo en algunos detalles concretos (menores interacciones con otros fármacos a nivel del metabolismo en el citocromo P450 para Pantoprazol que para Lansoprazol u Omeprazol), no existen diferencias farmacológicas clínicamente significativas entre ellos, pudiendo resultar el factor más dispar el del costo de adquisición. Por otra parte, considerando este alto nivel de eficacia, se constata también la tendencia a utilizarlos de forma abusiva o poco racional, para casos menos severos o situaciones clínicas más banales, lo que proporciona una oportunidad de actuación positiva para la función de la Atención Farmacéutica. Según un estudio realizado en Australia⁽³⁰⁾, sólo en un 37% de los casos cabe considerar su utilización en indicaciones correctas, definidas como tal en los protocolos de la "Australian Schedule of Pharmaceutical Benefits".

En cuanto a los otros antiseoretos, es decir, fármacos antiácidos y antihistamínicos H₂, conviene señalar también que a dosis de los primeros con capacidad neutralizante de ácido suficiente, el nivel de eficacia antiulcerosa entre ambos tipos de medicamentos es superponible, tanto en grado o nivel de cicatrización como en velocidad de curación, lo que claramente ha reduci-

do a prácticamente cero el papel de estos últimos, sobre todo si se considera el costo y disponibilidad de aquéllos, especialmente en los países del tercer mundo o en vías de desarrollo. Así, los antiácidos mantienen un cierto lugar supletorio o adyuvante de los inhibidores de la bomba de protones y probablemente los antiH₂ se conviertan, desde ahora, en una familia de moléculas ya agotada para la terapéutica.

En otro orden de comentarios, en relación al tratamiento erradicador del *H. pylori* se sostiene que de acuerdo con la bibliografía y para obtener el nivel de eficacia deseado, el estándar de oro recoge la utilización de una asociación de 3 ó 4 fármacos, en los que necesariamente deben integrarse al menos un antibiótico (Amoxicilina, Claritromicina, Metronidazol o Tetraciclina) y un inhibidor de la bomba de protones (Omeprazol o Lansoprazol). A modo de referencia se presentan en la Tabla 6 una serie de regímenes de tratamiento recomendados por la ASHP con los respectivos % de erradicación que se alcanzan con cada uno de ellos.

Para terminar con este apartado, se menciona el interés futuro en obtener pautas de inmunización por vía oral, que a la manera de vacuna puedan utilizarse con carácter definitivo en la prevención y tratamiento de la

Tabla 6. Recomendaciones de la ASHP sobre tratamiento erradicador de *Helicobacter pylori*.

Régimen Terapéutico	% Erradicación
1. Subsalicilato bismuto 525 mg q.i.d. + Metronidazol 250 mg q.i.d. + Tetraciclina 500 mg q.i.d. (14 días) + AntiH ₂ a dosis de tratamiento de úlcera (28 días)	77 a 82
2. Claritromicina 500 mg b.i.d.+Amoxicilina 1 g b.i.d.+ Lansoprazol 30 mg b.i.d. (10-14 días)	84 a 92
3. Claritromicina 500 mg b.i.d. + Amoxicilina 1 g b.i.d. + Omeprazol 20 mg b.i.d. (10 días)	78 a 90
4. Subsalicilato bismuto 525 mg q.i.d. + Metronidazol 500 mg t.i.d. ó 250 mg q.i.d. + Tetraciclina 500 mg q.i.d. + Omeprazol 20 mg b.i.d. o Lansoprazol 30 mg b.i.d. (14 días)	97,6
5. Claritromicina 500 mg b.i.d. + Amoxicilina 1 g b.i.d. + Omeprazol 20 mg b.i.d. (14 días)	92
6. Claritromicina 500 mg b.i.d. + Metronidazol 500 mg b.i.d. + Omeprazol 20 mg b.i.d. o Lansoprazol 30 mg b.i.d. (14 días)	89 a 91

q.i.d. = cuatro veces al día.

t.i.d. = tres veces al día.

b.i.d. = dos veces al día.

infección por este microorganismo. En esta línea cabe citar el ensayo clínico en fase I de Lee et al.⁽³¹⁾ que pretende aplicar en la infancia, para prevenir la primoinfección, un preparado antigénico recombinante basado en la ureasa del *H. pylori*, con la idea de generar anticuerpos tipo IgA o IgG, que garanticen una protección frente a la colonización por el mencionado germen.

4.1.4. Náuseas y vómitos

Tal y como se señaló en secciones precedentes, el foco de atención en esta apartado, por su gran nivel de eficacia y tolerancia, radica en los relativamente recientes fármacos de acción inhibitoria sobre los receptores serotoninérgicos 5-HT₃. Representan el máximo en términos de utilidad terapéutica, especialmente en los vómitos por antineoplásicos de carácter agudo y temprano, así como en las náuseas y vómitos postquirúrgicos o del periodo perioperatorio. No resultan tan eficaces ni mucho menos en la émesis retrasada o tardía por quimioterapia, pero es que esta cuestión continúa siendo el principal caballo de batalla de la farmacología antiemética que se discute.

Por rebasar los fines de este capítulo, como fuente de revisión de la farmacología y terapéutica de los antieméticos en general y de los inhibidores 5-HT₃ en par-

ticular, se sugiere el excelente trabajo de nuestros compañeros⁽³²⁾. De estos últimos fármacos, se resumen también en la Tabla 7, entresacada de la misma fuente bibliográfica, las diferencias más relevantes entre ellos, mayoritariamente de índole farmacocinética, que no precisan de ningún comentario adicional. En suma, puede indicarse que en este análisis comparativo, salvando algunas características farmacológicas puntuales, todos los medicamentos del grupo deben considerarse similares a las dosis equivalentes, sobre todo por lo que a eficacia clínica se refiere. Realmente resulta difícil demostrar diferencias significativas entre ellos, siendo quizás el elemento más desigual, como tantas otras veces, el costo de adquisición, tal y como se aprecia en la Tabla a la que se hace referencia.

4.2. Tracto gastrointestinal.

Síndromes de malabsorción

En la terapéutica de los síndromes de malabsorción, dejando aparte la acción correctora del déficit primario si es posible, la opción de tratamiento farmacológico, una vez atendida la diarrea (que será discutida más adelante), y corregidas o reemplazados los defectos enzimáticos y nutricionales generados, es más bien escasa o reducida y mucho menor si de aportar avances o progresos ocurridos en los últimos años se

Tabla 7. Características comparativas de los fármacos inhibidores 5-HT₃.

Fármaco	Dosis I.V.	t _{1/2} (h)	Cl (l/min)	Vd (l)	Costo (PVL) ⁽¹⁾
Ondansetron	0,15 mg/kg	3,9	0,398	160	1.391 ⁽²⁾
Granisetron	0,04 mg/kg	9-11,6	0,24-0,43	154-228	4.271 ⁽³⁾
Tropisetron	10 mg	7,3	0,96	554	2.422 ⁽⁴⁾
Dolasetron ⁵	0,3-3 mg/kg	7-9	0,42 ⁽⁶⁾	109 ⁽⁶⁾	—

⁽¹⁾ precio en ptas. en enero-2000.

⁽²⁾ 8 mg vía I.V.

⁽³⁾ 3 mg vía I.V.

⁽⁴⁾ 5 mg vía I.V.

⁽⁵⁾ valores referidos a su principal metabolito activo.

⁽⁶⁾ valores estandarizados a 70 Kg de peso corporal.

t_{1/2} = vida media de eliminación.

Cl = aclaramiento.

Vd = volumen de distribución.

trata. Por ello se mencionan a continuación los principales medicamentos clásicamente utilizados en cada caso particular:

- Insuficiencia exocrina del páncreas = aporte de extractos enzimáticos de páncreas.
- Trastornos biliares = Metronidazol oral 200 mg/3 veces al día/2-4 semanas, con objeto de reducir el sobrecrecimiento bacteriano que suele acompañarse, y resinas secuestrantes de ácidos biliares (que ocasionan malestar al alcanzar el colon).
- Déficit de disacaridasas y malabsorción por sida = aplicación de dietas especiales libres de lactosa y con bajo en aporte de grasas.
- Enfermedad celíaca = alimentos exentos de gluten, además de corticoides orales (Prednisona 30 mg/día) en casos rebeldes o refractarios.

4.3. Tubo digestivo distal

4.3.1. *Diarrea*

En el tratamiento de esta afección ya se refirió anteriormente que lo prioritario por la morbi-mortalidad que supone es la prevención y control de la posible deshidratación, al margen de que pueda y deba abordarse también el propiamente etiológico, si se conoce e identifica su causa. Por tanto la discusión que sigue se centra únicamente en las soluciones de rehidratación oral (SRO), basadas en esencia en el conocimiento de que existe un mecanismo intestinal acoplado de absorción de glucosa y Na⁺ y sus opciones de mejora o progreso. La revisión realizada en los últimos años de los resultados obtenidos con la SRO propuesta por la OMS en múltiples ensayos clínicos, ha probado como cierta la antigua sugerencia de Lifshitz y Wapnir⁽³³⁾ de que se obtiene la máxima eficacia en promover la absorción de agua cuando se utiliza una solución ligeramente hiposmolar (220 a 250 miliosmoles/litro), con una relación glucosa/sodio de 2/1 (Na⁺ = 50-60 mmol/l). Esto ha supuesto modificar la SRO original, reduciendo la cantidad de glucosa aportada desde 270 mmol/l hasta los 110-135 mmol/l propugnados actualmente.

De otra parte, se están investigando como aportación para el próximo futuro las denominadas superSRO, que añaden otros ingredientes beneficiosos. En esta línea se ensaya el valor terapéutico de incorporar cierta cantidad de nitrógeno (en forma de glutamina o alani-

na), con objeto de promover al tiempo, la reparación celular lesionada (parece ser que puede estimularse así la proliferación celular reparadora a nivel de las criptas), así como fibra soluble (polvo de arroz, almidón de tapioca, maíz, etc.) favorecedora de la disposición (a través de la fermentación bacteriana) de ácidos grasos de cadena corta (butírico y palmítico), considerados hoy nutrientes esenciales para el colonocito. Se pretende además proporcionar un mecanismo adicional de absorción de agua y sal, teniendo en cuenta que a este nivel no funciona ya el acoplamiento glucosa-sodio. Se discute asimismo la conveniencia o necesidad de añadir zinc elemental (20 mg/día), en el supuesto de constatar su carencia obviamente, sobre la tesis de que en muchos cuadros de esta naturaleza se genera un déficit de este oligoelemento, como consecuencia de varios factores, entre ellos la reducción en la actividad de disacaridasas que suele producirse. Sobre estos extremos existen ya estudios preliminares con resultados esperanzadores.

Finalmente, como ideas novedosas asociadas al tratamiento con superSRO, se propone la reintroducción de la alimentación oral de forma precoz, aunque bien definida y controlada claro está, y la utilización complementaria de probióticos (bacterias orales como *Lactobacillus caseii* o *Sacharomyces boulardii*), ya que se han publicado diversos ensayos que parecen demostrar un efecto positivo en disminuir la severidad y duración del proceso diarreico.

En otra dirección se comenta para terminar, la esperanza de futuro depositada frente a la diarrea infecciosa aguda, en las vacunas antibacterianas de prevención. Así existe un ensayo clínico en marcha por varios equipos^(34,35), que trata de valorar la eficacia de un preparado profiláctico de células muertas de *E. Coli* enterotóxico, conjugado con fracciones proteínicas de la toxina del cólera.

4.3.2. *Estreñimiento*

Interesa aquí comentar expresamente la problemática que plantea el estreñimiento crónico habitual. En principio se parte como punto de referencia que sigue siendo válido, de todo lo recogido en la edición anterior, respecto al abuso crónico de laxantes (especialmente de tipo irritante-estimulante directo o catártico) y los efectos nocivos que esta mala práctica conlleva (colon catártico como mecanismo de dependencia y melanosis coli). Estas y otras complicaciones añadidas que pueden producirse a largo plazo (trastornos elec-

trólicos, obstrucción intestinal, etc.), desequilibran claramente en su contra la relación beneficio/riesgo, de forma que no se justifica bajo ningún concepto tal uso indiscriminado. Cada vez se ratifica más esta realidad, lo que refuerza las recomendaciones terapéuticas destinadas a mantener unos esquemas higiénico-dietéticos correctos (ejercicio físico, aporte suficiente y adecuado de fibra soluble e insoluble, educación para conservar un hábito regular y metódico de la defecación) y a recurrir incluso si se considera necesario a la psicoterapia o autopsicoterapia, dado que esta patología lleva implícitos a veces, ciertos patrones concretos que afectan a la personalidad.

Como hecho más novedoso a resaltar y que trata de minimizar en parte estos problemas se comenta el que se viene ensayando el uso terapéutico de los fármacos procinéticos, con el objetivo de, mejorando el propio estreñimiento, reducir el consumo de laxantes⁽³⁶⁾. En concreto se ha utilizado a tales fines Cisaprida a dosis de 10 mg/3 veces al día ó 20 mg/2 veces al día.

4.3.3. Síndrome del colon irritable

Dejando al margen el hecho de la elevada respuesta al placebo de este síndrome, lo que hace innecesario el tratamiento farmacológico en muchos pacientes, la terapéutica ya clásica, cuando se precisa, ha cambiado o evolucionado ciertamente poco. En este sentido sigue universalmente extendido el empleo de fibra para el estreñimiento, o de medicamentos antidiarreicos (Loperamida, Difenoxilato) para los despeñamientos diarreicos, como tratamiento puramente sintomático, asociado a un control del componente neurovegetativo que se relaciona con la afección, mediante la aplicación de fármacos ansiolíticos o antidepressivos o incluso de una terapia conductual (autopsicoterapia para modificar el mal aprendizaje de base). Más modernamente se han ensayado para el estreñimiento las sustancias procinéticas, con el objetivo de normalizar el tránsito intestinal, aunque los resultados no han evidenciado su valor o beneficio al respecto.

Únicamente se añade que lo más novedoso, todavía en fase de experimentación y sin resultados definitivos, en concordancia con la nueva hipótesis fisiopatológica que se mantiene, estriba en la investigación de nuevas moléculas capaces en teoría (por mecanismos no bien conocidos aún) de corregir la hipersensibilidad visceral que se plantea en el síndrome, por disminución del sistema nociceptivo o de percepción, en el que están im-

plicados diversos neurotransmisores (substancia P, calcitonina, serotonina, etc.). Así por ejemplo, se están ensayando medicamentos como Fedotozina (agonista opioide del receptor κ), Granisetron (antagonista 5-HT₃) o Somatostatina y análogos (Octreótida). Se requieren más estudios para poder valorar el beneficio que estas estrategias terapéuticas vayan a significar en el futuro.

4.3.4. Enfermedades inflamatorias crónicas del intestino

Ya se mencionó anteriormente que cada vez se refuerza más la hipótesis fisiopatológica de una reacción inmunológico-inflamatoria, tanto para la colitis ulcerosa como para la enfermedad de Crohn. Consecuentemente, en relación con el tratamiento farmacológico de estas enfermedades, cabe situar los nuevos avances que se producen, justo en este campo de la inmunología, tal y como se discute en los párrafos siguientes, para cada entidad. Por lo demás, la terapéutica sigue sustentándose en las medidas ya tradicionales, comentadas y revisadas en el capítulo de la edición precedente, es decir, Salazopirina y Mesalazina en todas sus formas y presentaciones (orales y rectales), como tratamiento tanto de casos suaves a moderados de enfermedad activa, como de terapia de mantenimiento en las fases de remisión, y corticoides tópicos y sistémicos para el control de los brotes agudos esencialmente, quedando en última reserva los inmunosupresores (Azatioprina/Mercaptopurina, Ciclosporina oral o Metotrexato) para el tratamiento alternativo de los casos rebeldes o refractarios, o para aportar en regímenes combinados un efecto ahorrador de corticosteroides.

4.3.4.1. Colitis ulcerosa

Actualmente están en marcha diversos estudios en la línea de probar nuevas alternativas terapéuticas, tomando como objetivo el influir positivamente sobre la reacción inmunológica causal. Así cabe enumerar las siguientes estrategias en fase de investigación:

- Fármacos inhibidores selectivos de 5-lipooxigenasa (Zileuton). Se ha mostrado algo eficaz en colitis ulcerosa distal activa. Su acción vendría justificada por la inhibición en la síntesis de leucotrienos que genera, a favor por tanto de frenar el proceso inflamatorio.

- Ácidos grasos de cadena corta (butírico, palmítico). Se consideran nutrientes esenciales para las células epiteliales del colon, facilitando por ello su regeneración. Se han documentado, administrados localmente (enemas), algunos efectos beneficiosos.
- Nicotina en forma de parches transdérmicos o enemas. Su uso potencial deriva de la evidencia disponible que relaciona el no tener hábito de fumar, o incluso el haberlo abandonado, con una mayor incidencia de colitis ulcerosa. Su valor terapéutico queda por confirmar y definir.
- Moléculas captadoras o eliminadoras de radicales libres (Superóxidodismutasa, Alopurinol, Dimetilsulfóxido). En teoría tales radicales juegan un papel crítico en la agresión celular, por lo que su eliminación resultaría beneficiosa. Se han obtenido resultados prometedores pero todavía insuficientes para extraer una conclusión válida.

Finalmente, mención especial merece Ciclosporina administrada en infusión I.V. continua, a la dosis de 4 mg/kg/día, que en con la misma idea de controlar la reacción inmunológica se ha confirmado⁽³⁷⁾ como una alternativa eficaz en casos de colitis ulcerosa severa refractaria a corticoides i.v.

4.3.4.2. Enfermedad de Crohn

Teniendo en cuenta que hasta un 15-40% de pacientes con esta enfermedad⁽³⁸⁾ presentan un cuadro clínico complicado y refractario que exige el empleo de inmunosupresores, cualquier medida terapéutica que haga una aportación en este campo resulta del máximo interés. Por ello, se investigan recientemente algunos fármacos capaces de neutralizar o antagonizar al FNT α , en la hipótesis de que la intervención de éste es decisiva en la instauración y perpetuación del proceso patológico. Así se ensayan actualmente sustancias como Pentoxifilina y sobre todo Infliximab, anticuerpo monoclonal anti FNT α que presenta por tanto un efecto bloqueador directo del mencionado factor. Una vez más los resultados preliminares obtenidos con este último son muy prometedores pero todavía escasos para formular una conclusión acertada al respecto. En cualquier caso siempre hay que mantener una postura de prudencia con estas moléculas, a la espera de conocer mejor las condiciones de utilización (dosis, frecuencia, duración, etc.) y los posibles efectos secundarios o su seguridad a largo plazo. Como prueba

evidente de lo que antecede basta recordar la reciente nota informativa emitida por la Agencia Española del Medicamento con respecto a esta sustancia (Agosto-01), en la que se advierte del riesgo de empeoramiento de una insuficiencia cardiaca congestiva ya existente, al instaurar un tratamiento con este anticuerpo, con consecuencias de aumento en la mortalidad o frecuencia de hospitalización.

4.4. Órganos relacionados

4.4.1. *Pancreatitis*

a) Tratamiento de la pancreatitis aguda: no existe un tratamiento específico para la pancreatitis; el objetivo de la terapia es corregir o eliminar cualquier posible causa de la enfermedad, reducir la liberación enzimática por la glándula, corregir las alteraciones hidroelectrolíticas y mantener la función cardiopulmonar hasta que la inflamación pancreática remita. Para ello se utilizan medidas farmacológicas y no farmacológicas^(11,26):

- Medidas generales no farmacológicas: en primer lugar, es importante, si es posible, determinar la causa y eliminarla o tratarla, además de evitar la estimulación pancreática⁽²⁶⁾. Debe guardarse dieta absoluta con administración de flúidos intravenosos y si la pancreatitis es grave, es necesaria una sonda de aspiración nasogástrica porque normalmente existe adinamia. Si se espera que el ayuno vaya a ser prolongado la alimentación puede realizarse por sonda nasoyeyunal o nutrición parenteral⁽²⁷⁾.

La pancreatitis aguda se asocia al desplazamiento de flúido y proteínas plasmáticas del compartimento intravascular a otros compartimentos, así como a pérdidas por vómitos y secuestro intestinal por el íleo, por este motivo es importante mantener el volumen intravascular y corregir las anomalías séricas de electrolitos, además de monitorizar las constantes vitales, hemoglobina, volumen sanguíneo y creatinina sérica, para detectar cualquier complicación lo antes posible e iniciar el tratamiento más oportuno^(11,26).

El tratamiento quirúrgico está indicado claramente en cirugía urgente por duda diagnóstica justificada, en caso de etiología biliar o complicaciones como necrosis, pseudoquistes o fístulas^(10,27).

– Terapéutica farmacológica: el dolor asociado a pancreatitis es de carácter severo y es necesario utilizar analgésicos potentes. En general, los analgésicos opiáceos pueden incrementar la presión del árbol biliar causando espasmo en el esfínter de Oddi, que teóricamente puede exacerbar el dolor. Por eso no está indicado el uso de Morfina. Los analgésicos de elección son Meperidina o Pentazocina que no poseen este efecto tan marcado, o medicamentos AINE⁽²⁶⁾.

Los inhibidores de la secreción gástrica pueden evitar el estímulo de la glándula y prevenir úlcera de estrés; pueden utilizarse antihistamínicos H₂ (Ranitidina) e inhibidores de la bomba de protones (Omeprazol).

El empleo de antibióticos se reserva en casos en los que aparece fiebre elevada, signos sépticos, pancreatitis aguda severa o evidencia de necrosis. En esos casos se puede utilizar Imipenem, Cefuroxima o Piperacilina junto con Metronidazol porque alcanzan elevadas concentraciones en el tejido y jugo pancreático⁽¹⁰⁾.

Se han realizado ensayos con inhibidores de proteasa como Procaína, Gabexate mesilato y EDTA basándose en la evidencia que existe de que la pancreatitis aguda es una enfermedad autodigestiva, pero han fracasado. También se han ensayado tratamientos con inhibidores de la secreción pancreática (anticolinérgicos, Glucagón, Somatostatina, Octreótida) pero no han demostrado beneficios sobre la evolución o mortalidad excepto en el caso de complicación con fístula o ascitis, donde Somatostatina y Octreótida sí lo han hecho⁽²⁷⁾.

Recientemente se ha ensayado el uso de Lexipafant un potente antagonista del factor de agregación plaquetar (PAF) en el tratamiento de las pancreatitis agudas necrotizantes basándose en que el PAF es un amplificador de la actividad de los mediadores en la respuesta inflamatoria sistémica en la pancreatitis, pero se ha visto que por sí solo no es suficiente para aminorar esta respuesta inflamatoria sistémica⁽³⁰⁾.

b) Tratamiento de la pancreatitis crónica: el tratamiento de la pancreatitis crónica va encaminado fundamentalmente al alivio del dolor y tratamiento de la insuficiencia pancreática asociada⁽¹¹⁾.

Es importante la abstinencia total si la pancreatitis es de etiología alcohólica.

Para el tratamiento del dolor se utilizan los mismos analgésicos que en la pancreatitis aguda, fármacos AINE, Meperidina y Pentazocina.

El tratamiento con suplementos de enzimas pancreáticas tiene una doble función, por un lado sirven para restituir la insuficiencia pancreática que da origen a la esteatorrea y por otro lado, algunos ensayos clínicos han demostrado que el uso de esta terapia alivia el dolor, por inhibición de la secreción pancreática (mecanismo feed-back negativo). Para evitar la inactivación de estas enzimas por la acidez gástrica, se puede asociar al tratamiento un antagonista H₂ (Ranitidina).

La cirugía está indicada en algunos pacientes como los que presentan pseudoquistes o dilatación excesiva del conducto pancreático⁽¹¹⁾.

4.4.2. Hepatitis vírica

a) Tratamiento de la hepatitis vírica aguda: no existe ningún tratamiento específico de la hepatitis vírica aguda, aunque se recomiendan medidas generales como el reposo en cama durante el periodo de máxima astenia, el establecimiento de una dieta equilibrada, de unas 3000 calorías y mantener la abstinencia alcohólica por lo menos 6 meses tras la curación clínica de la enfermedad^(12,13).

Se ha visto que los glucocorticoides tienen la propiedad de disminuir la bilirrubina y las transaminasas hepáticas, promueven la recuperación del apetito y la desaparición de la astenia, pero no están justificados en el tratamiento de la hepatitis vírica porque favorecen la aparición de recidivas en el momento de interrumpir su administración y presentan riesgos potenciales de complicación (úlceras gastroduodenal, hemorragia digestiva o diabetes)⁽¹³⁾.

Las medidas más eficaces son las preventivas, estableciéndose 3 tipos de medidas:

– Medidas higiénicas encaminadas a evitar el contagio de personas sanas: entre éstas se encuentran la utilización de medidas sanitarias de control de suministro de agua, manipulación de alimentos con la máxima higiene, esterilización del material quirúrgico no desechable y evitar contacto íntimo con personas que padecen la enfermedad. La hepatitis postransfusional actualmente posee un riesgo mínimo de transmisión gracias a los rigurosos métodos de selección de donantes.

- Inmunización activa: vacunación = en la actualidad existe vacuna contra VHB y VHA. La vacuna contra VHA está indicada en viajeros a zonas endémicas, varones homosexuales, hemofílicos, drogadictos, personal de guardería infantil y trabajadores en contacto con agua residual no depurada. Los anticuerpos se detectan tras 14 a 21 días de la inoculación inicial de la vacuna por vía intramuscular y es necesario repetir una dosis recuerdo a los 6-12 meses. De este modo la protección persiste durante 5 años. La vacuna VHB se encuentra dentro del calendario oficial de vacunación de los países desarrollados, aunque también se aplica a los grupos de riesgo no vacunados y consiste en 3 inyecciones intramusculares a los 0, 1 y 6 meses. Si el paciente es inmunodeprimido, es necesario administrar dosis doble⁽⁴⁰⁾.
 - Inmunización pasiva: administración de inmunoglobulina = para el VHA se utiliza inmunoglobulina inespecífica dentro de las 2 semanas postexposición. La inmunización pasiva para VHB está indicada para prevenir la transmisión vertical (se evita la infección de los hijos de madres HBsAg positivo mediante la administración de 0,5 ml de inmunoglobulina específica en el momento del nacimiento y a continuación la primera dosis de la vacuna), inoculación accidental del personal sanitario, contacto sexual con infectado y trasplante hepático por hepatopatía crónica VHB⁽⁴⁰⁾.
- b) Tratamiento de la hepatitis crónica B: el objetivo del tratamiento es detener la replicación viral, siendo el interferón- α 2b (IFN- α 2b) el fármaco de elección para el tratamiento de las hepatitis crónicas⁽¹¹⁾. El IFN es una sustancia producida por muchas células en respuesta a las infecciones víricas y posee propiedades antivíricas e inmunoestimulantes. Se ha visto que la tasa de respuesta es del 35-40% de los pacientes tratados⁽¹¹⁾ aunque existen grupos de pacientes como los VIH positivos, que apenas responden. La dosis óptima es 5 MU/día o 10 MU tres veces por semana durante un mínimo de 4 meses. Éste fármaco no es muy bien tolerado porque presenta determinados efectos indeseables, que incluyen un síndrome pseudogripal (fiebre, escalofríos, dolor de cabeza, fatiga, artralgias y mialgias) y otros efectos adversos que pueden obligar a interrumpir el tratamiento como depresión, insomnio, cambios de humor, granulocitopenia y trombocitopenia⁽⁴¹⁾.

El síndrome pseudogripal se presenta sobre todo durante la primera semana de tratamiento y los síntomas pueden aliviarse con analgésicos antitérmicos como Ibuprofeno y Paracetamol.

Actualmente se ha ensayado el uso de fármacos antivirales en tratamientos combinados con IFN- α 2b para el tratamiento de la hepatitis crónica B y el que más beneficios ha demostrado ha sido lamivudina⁽⁴²⁾. El tratamiento combinado ha confirmado mejoras en la histología del hígado, además de disminuir el DNA viral, Hb_eAg y los niveles de transaminasas. La dosis óptima es de 100 mg/día o 150 mg cada 12 horas en pacientes VIH positivo junto con las dosis habituales de IFN- α 2b. La tolerancia a Lamivudina es excelente, siendo el único efecto no deseado observado un aumento de alanina-aminotransferasa, que se resuelve espontáneamente. Con el tratamiento combinado se consigue reducir la actividad necroinflamatoria del hígado y la progresión de fibrosis en pacientes con hepatitis crónica B así como suprimir la replicación viral en pacientes que reciben un trasplante hepático y en VIH positivos⁽⁴²⁾.

Otros fármacos antivirales ensayados incluyen Ganciclovir y Famciclovir, pero no se han obtenido resultados tan beneficiosos como con Lamivudina asociada a IFN- α 2b⁽⁴²⁾.

- c) Tratamiento de la hepatitis crónica C: el tratamiento se basa en la administración de IFN- α 2b a una dosis de 3 MU tres veces por semana, consiguiéndose la normalización de las transaminasas y desaparición de RNA vírico del suero en el 50% de los casos tratados, aunque desafortunadamente la mitad de los pacientes que responden recidivan al suspender el tratamiento^(11,41).

Los pacientes con cirrosis apenas responden al tratamiento con IFN- α 2b y tienen más riesgo de trombocitopenia o leucopenia secundaria al tratamiento. Si se realiza tratamiento combinado de IFN- α 2b a las mismas dosis, con Ribavirina (1.000-1.200 mg/día) aumenta la eficacia terapéutica pese a que la Ribavirina por sí sola no es eficaz⁽⁴¹⁾. El mecanismo por el cual la Ribavirina aumenta la eficacia del IFN- α 2b frente al VHC es desconocido. Este tratamiento consigue la resolución de la enfermedad en el 60% de los pacientes que respondieron pero recayeron tras un tratamiento con sólo IFN- α 2b y en el 40% de los pacientes que nunca fueron tratados. La duración óptima del tratamiento es de 6 a 18 meses, siempre y cuando se observe respuesta en los 3-4

primeros meses. Si no responden, se suspende el tratamiento. Los efectos adversos más importantes de Ribavirina incluyen la anemia hemolítica, exantema cutáneo y teratogenicidad^(41,43).

Ultimamente se ha comercializado el IFN- α 2b pegilado, que es comparable en cuanto a su actividad farmacológica y seguridad con el tradicional, pero con la ventaja de administrarse una vez por semana en lugar de tres⁽⁴⁴⁾.

- d) Tratamiento de la hepatitis crónica D: se han realizado tratamientos con IFN a altas dosis durante 2-3 años pero los resultados son muy insatisfactorios. La respuesta es del orden del 30% y al suspender el tratamiento el 85% recidiva⁽⁴⁵⁾.

4.4.3. Cirrosis hepática

El tratamiento de la cirrosis hepática está basado fundamentalmente en medidas generales como el seguimiento de una dieta adecuada, abstinencia alcohólica y realizar revisiones frecuentes para detectar precozmente posibles signos de fallo hepatocelular⁽¹¹⁾.

Si la cirrosis es descompensada el aspecto más importante del tratamiento es la abstinencia alcohólica, recomendándose además una dieta lo más nutritiva posible e hiperproteica⁽¹¹⁾.

Si el tiempo de protrombina está elevado es necesario un suplemento de vitamina K.

En las últimas fases de la enfermedad está indicado el trasplante hepático, siempre que el pronóstico sea peor que los riesgos de la intervención.

Ahora se desarrolla el tratamiento básico de las principales complicaciones de la cirrosis hepática (encefalopatía hepática, ascitis y varices esofágicas).

El tratamiento farmacológico de la encefalopatía hepática se basa en la utilización de Lactulosa o Neomicina oral. Lactulosa actúa acidificando el contenido del colon y reduciendo la absorción de amonio y otros tóxicos. Los efectos secundarios son diarrea y deshidratación, que pueden atenuarse ajustando bien la dosis. Neomicina actúa por reducción del número de bacterias intestinales productoras de ureasa y el principal efecto adverso es la sordera pero generalmente no produce efectos secundarios porque apenas se absorbe.

El tratamiento de la ascitis consiste en la restricción de sodio de la dieta y el uso de diuréticos. Al principio se recomienda comenzar con Espironolactona 50-100 mg/día, porque además de diurético es un antagonista específico del hiperaldosteronismo existente.

Si no es suficiente, puede utilizarse además diuréticos de asa como Furosemida a una dosis media de 160 mg/día. Un efecto secundario de Espironolactona es la ginecomastia, que puede evitarse sustituyéndola por Amiloride. Si la ascitis es resistente, se recurre a la paracentesis asociada a expansores plasmáticos⁽¹¹⁾.

El tratamiento farmacológico de las varices esofágicas consiste en el uso de fármacos que disminuyen la presión y flujo sanguíneo en los vasos implicados; para ello se utilizan vasoconstrictores espláncnicos (Vasopresina, Somatostatina) que disminuyen el flujo colateral y fármacos que disminuyen la resistencia vascular intrahepática y portal-colateral (Nitroglicerina) o la combinación de ambos. Vasopresina puede dar lugar a complicaciones derivadas de su efecto vasoconstrictor sistémico, como isquemia miocárdica e infarto, arritmias, isquemia mesentérica y accidente cerebrovascular, por eso no se recomienda en monoterapia y se prefiere asociarla a Nitroglicerina porque esta última potencia la reducción de la hipertensión portal al mismo tiempo que atenúa los efectos sistémicos de la vasopresina. Somatostatina causa vasoconstricción selectiva espláncica y se utiliza un bolus de 250 mg seguido de una infusión continua de 250 mg/h durante 2 a 5 días⁽¹¹⁾.

El tratamiento preventivo del sangrado de varices esofágicas consiste en el uso de β -bloqueantes como Propranolol, que debe utilizarse a la máxima dosis tolerada⁽¹¹⁾.

4.4.4. Litiasis biliar

El tratamiento óptimo para los cálculos sintomáticos es la cirugía, actualmente mediante colecistectomía laparoscópica, pero en determinados pacientes con cálculos de colesterol puro, puede efectuarse un tratamiento farmacológico orientado a la disolución de los cálculos⁽¹²⁾.

La fase aguda del cólico se trata con analgésicos y espasmolíticos.

El tratamiento farmacológico de la litiasis biliar se basa en reducir la relación colesterol/sales biliares hasta el punto de que la bilis no esté saturada de colesterol. De este modo, los cálculos se van disolviendo lentamente (el tiempo que tarda está en función del tamaño inicial) hasta que pueden expulsarse por los conductos biliares. La forma tradicional de tratamiento es la administración de áci-

dos biliares (ácido quenodesoxicólico y ursodesoxicólico), aunque la introducción en la terapéutica de los inhibidores de la hidroximetilglutaril CoA reductasa proporciona otro mecanismo para reducir la concentración biliar de colesterol. Se está experimentando con tratamientos combinados⁽⁴³⁾.

Respecto a los ácidos biliares, se prefiere usar la terapia con ácido ursodesoxicólico (10-13 mg/kg/ día) porque el ácido Quenodesoxicólico presenta mayores reacciones adversas como diarrea, elevación de transaminasas e hipercolesterolemia⁽⁴³⁾. La duración del tratamiento depende del tamaño del cálculo, si el cálculo es menor de 5 mm, con un año de tratamiento suele ser suficiente y si el tamaño es mayor, es mejor fragmentarlo antes con litotricia. El problema es que el porcentaje de recurrencia al finalizar el tratamiento es elevado⁽⁴²⁾.

Se han estudiado otros tratamientos, como la utilización de Metronidazol por su capacidad de reducir la cantidad de ácido desoxicólico biliar al suprimir el metabolismo bacteriano del ácido cólico, y Lactulosa o Lactitol, por producir una acidificación del colon, que reduce la solubilidad del ácido cólico impidiendo su reabsorción, y un aumento del tránsito intestinal, que reduce el tiempo necesario para la reabsorción⁽⁴⁵⁾.

5 RECAPITULACIÓN. CONCEPTOS Y PRINCIPIOS FUNDAMENTALES

- 1) La enfermedad por RGE se relaciona muy estrechamente con la existencia de una presión anormalmente baja del esfínter inferior. Los fármacos procinéticos, mejorando esta alteración, constituyen una buena opción terapéutica para su prevención y control.
- 2) La curación definitiva de la úlcera péptica, evitando las recurrencias, exige la erradicación de la infección o colonización por el *Helicobacter pylori*, por lo que el estándar de oro de su terapia farmacológica requiere una combinación de 3 ó 4 medicamentos, con la presencia de al menos 1 antimicrobiano y 1 inhibidor de la bomba de protones.
- 3) Dada la superioridad actualmente demostrada como fármacos antisecretores, de los inhibidores de la bomba de protones y la utilidad clínica todavía real de los antiácidos, a dosis con suficiente capacidad neutralizante de ácido, pueden darse ya por agotadas para la terapéutica a las sustancias antihistamínicas H2.
- 4) Los fármacos antagonistas 5-HT₃, por su alto nivel de eficacia y buen perfil de tolerancia, se han constituido como primer valor entre los antieméticos para las náuseas y vómitos por antineoplásicos o postquirúrgicos. Dentro de ellos, la diferencia más significativa y casi exclusiva puede ser el costo de adquisición.
- 5) El estado más actual de conocimientos sobre diarrea y deshidratación aconsejan reformular la SRO original de la O.M.S., en el sentido de reducir la osmolaridad total, disminuyendo la cantidad de glucosa a 110-135 mmol/l y manteniendo una proporción glucosa/sodio de 2/1, lo que se traduce en un aporte de Na⁺ de 50 a 60 mmol/l.
- 6) Actualmente se considera que el Síndrome del Colon Irritable se produce por una sensibilidad individual aumentada y por tanto de respuesta exagerada, ante la distensión intestinal. Este concepto abre potencialmente una nueva estrategia de tratamiento que se encuentra en vías de exploración, utilizando fármacos capaces de amortiguar o normalizar tal exceso en el sistema nociceptor.
- 7) La patología de las Enfermedades Crónicas del Intestino parece relacionarse más claramente con una anomalía de respuesta inmunológico-inflamatoria, en la que interviene significativamente el FNTa. Se plantea así una nueva línea de tratamiento, aún en fase experimental.
- 8) La pancreatitis aguda es una inflamación aguda del páncreas que puede poner en peligro la vida del paciente si no se detectan precozmente los signos de gravedad. El objetivo de la terapia es corregir o eliminar cualquier posible causa de enfermedad, reducir la liberación enzimática por la glándula y mantener la función cardiopulmonar hasta que la inflamación pancreática remita.
- 9) Las actuaciones más eficaces para el tratamiento de la hepatitis vírica aguda son las preventivas que incluyen medidas higiénicas e inmunización activa (vacunación) y pasiva (administración de inmunoglobulinas).
- 10) La importancia del tratamiento de las hepatitis crónicas viene dada por el riesgo de estos pacientes a desarrollar a largo plazo una cirrosis hepática o carcinoma primitivo de hígado. Los últimos hallazgos indican que el tratamiento con mejores resultados de la hepatitis crónica C es el IFN- α 2b asociado a Ribavirina, mientras

que la hepatitis crónica B está tratándose con bastante éxito con IFN- α 2b asociado a Lamivudina.

- 11) La cirrosis hepática es una enfermedad irreversible del hígado causada mayoritariamente por el alcoholismo. No posee tratamiento curativo, pero es importante realizar un seguimiento de la enfermedad para detectar con la mayor rapidez la presencia de complicaciones que pueden poner en peligro la vida del paciente, como la encefalopatía hepática, ascitis y sangrado de varices esofágicas, e instaurar el tratamiento más oportuno para cada caso.
- 12) El tratamiento óptimo y definitivo para los cálculos biliares sintomáticos es la cirugía laparoscópica, y sólo en determinados pacientes con cálculos no sintomáticos de colesterol puro se considera indicado el tratamiento farmacológico con ácidos biliares.

BIBLIOGRAFÍA

1. Guyton AC. Tratado de Fisiología Médica. Interamericana Mc Graw-Hill. Madrid. 1992.
2. De Castro S. Manual de patología general. Masson S.A. Barcelona. 1995.
3. Cohen S, Harris LD. Does hiatus hernia affect competence of the gastroesophageal sphinter? *N Engl J Med.* 1971; 284:1053.
4. Ahlquist DA. Duodenal prostaglandin synthesis and acid load in health and in duodenal ulcer disease. *Gastroenterology* 1983; 85:522-529.
5. Walsh JH, Peterson WL. The treatment of Helicobacter pylori infection in the management of peptic ulcer disease. *N Engl J Med.* 1995; 333:984-91.
6. Roll J, Weng A, Newman J. Diagnosis and treatment of Helicobacter pylori infection among California Medicare patients. *Arch Intern Med.* 1997; 157:994-8.
7. Peterson WL, Ciciola AA, Sykes DL, et al. Ranitidine bismuth citrate plus claritromycin in effective for healing duodenal ulcers. Eradicating H. Pylori and reducing ulcer recurrence. *Aliment Pharmacol Ther.* 1996; 10: 251-61.
8. Cello JG. Ulcerative colitis. En: Sleisenger MH, Fordtran JS editors. *Gastrointestinal disease: pathophysiology, diagnosis management*, Philadelphia: WB Saunders 1983; 1122-68.
9. Elson CO. The basis of current and future therapy for inflammatory bowel disease. *Am J Med* 1996; 100: 656-62.
10. Navarro S. Pancreatitis. En: Farreras P, Rozman C. *Medicina Interna*. Ediciones Harcourt S.A., Madrid. 2000; 293-303.
11. Piper DW, de Carlo DJ, Talley NJ. Gastrointestinal and hepatic diseases. En: Speight TM, Holford NHG. *Avery's drug treatment: Principles and practice of Clinical Pharmacology and Therapeutics*. Adis press, Auckland. 1987; 933-1021.
12. Castell DO, Frank BB, Friedman LS, et al. *MKSAP de la especialidad Gastroenterología y Hepatología*. Medical Trends S.L. Barcelona. 1998.
13. Bruguera M. Hepatitis vírica aguda. En: Farreras P, Rozman C. *Medicina Interna*. Ediciones Harcourt S.A., Madrid. 2000; 385-392.
14. Ginés P, Arroyo V. Cirrosis hepática. En: Farreras P, Rozman C. *Medicina Interna*. Ediciones Harcourt S.A., Madrid. 2000; 404-408.
15. Ros E. Enfermedades de las vías biliares. En: Farreras P, Rozman C. *Medicina Interna*. Ediciones Harcourt S.A., Madrid. 2000; 450-469.
16. Talley NJ, Zinsmeister AR, Schleck CD, et al. Functional dyspepsia subgroups: a population-based study. *Gastroenterology* 1992; 102: 1259-1268.
17. ASHP Therapeutic position statement on the identification and treatment of Helicobacter pylori-associated peptic ulcer disease in adults. *Am J Health-Syst Pharm.* 2001; 58:331-7.
18. Howden CW, Hunt RH. Guidelines for the management of Helicobacter pylori infection. *Am J Gastroenterol.* 1998; 93:2330-8.
19. Cook DJ, Fuller HD, Guyatt GH, et al. Risk factors for gastrointestinal bleeding in critically ill patients. *N Engl J Med.* 1994; 330:377-81.
20. Hesketh PJ, Kriss MG, Grunberg SM, et al. Proposal for classifying the acute emetogenicity of cancer chemotherapy. *J Clin Oncol.* 1997; 15:103-9.
21. Gorbach SL, Edelman R. Travelers diarrhea: National Institutes of Health Consensus Conference. *JAMA.* 1985; 253:2700-4.
22. Roads M. Management of acute diarrhea in infants. *JPEN* 1999; 23:S18-S19.
23. Beages A. Estreñimiento. *Med Clin (Barc)* 1992; 98:215-218.
24. Drossman DA, Sandler RS, McKee DC, et al. Bowel patterns among subjects not seeking health care.

- re. *Gastroenterology* 1982; 83:529-534.
25. Farthing MG. Irritable bowel, irritable body, irritable brain? *BMJ* 1995; 310:171-5.
 26. Wilson C, Imrie CW. Current concepts in the management of pancreatitis. *Drugs* 1991; 41:358-366.
 27. Wyncoll DL. The management of severe acute necrotising pancreatitis: an evidence based review of literature. *Intensive Care Med* 1999; 25:146-156.
 28. Sánchez-Tapias JM. Hepatitis crónica. En: Ferreras P, Rozman C. *Medicina Interna*. Ediciones Harcourt S.A., Madrid. 2000; 392-397.
 29. Richardson P, Hawkey CJ, Satack WA. Proton pump inhibitors. Pharmacology and rationale for use in gastrointestinal disorders. *Drugs* 1998; 56: 307-335.
 30. Naunton M, Peterson GM, Bleasel MD. Overuse of proton pump inhibitors. *J Clin Pharm Ther* 200; 25: 333-340.
 31. Lee CK, Weltzin R, Thomas WD, et al. Oral immunization with recombinant *Helicobacter pylori* ureasa induces secretory IgA antibodies and protects mice from challenge with *Helicobacter felis*. *Journal of Infection Diseases* 1995; 172:161-172.
 32. Ginés Rubio J, Sánchez Petroche A. Antieméticos y Quimioterapia: evolución histórica y estudio comparativo de los antagonistas de la serotonina. Recomendaciones actuales. *Farm Hosp* 200; 24: 187-214.
 33. Lifshitz F, Wapnir RA. Oral hydration solutions: experimental optimization of water and sodium absorption. *J Pediatr* 1985; 106:383-389.
 34. Weneras C, Svennerholm AM, Ahren C, et al. Antibody-secreting cells in human peripheral blood after oral immunization with an inactivated enterotoxigenic *Escherichia coli* vaccine. *Infect Immun* 1992; 60: 2605-11.
 35. Savarino SJ, Brown FM, Hail E, et al. Safety and immunogenicity of an oral, killed enterotoxigenic *Escherichia coli*- cholera toxin B subunit vaccine in Egyptian adults. *J Infect Dis* 1998; 177; 796-9.
 36. Müller-Lissner SA and The Bavarian Constipation Study Group. Treatment of chronic constipation with cisapride and placebo. *Gut* 1987; 28:1033-1038.
 37. Lichtiger S, Present HD, Kornbluth A, et al. Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. *N Engl J Med* 1994; 330:1841-5.
 38. Targan SR, Shanahan F, editors. *Inflammatory bowel disease: from bench to bedside*. Baltimore: William & Wilkins, 1994.
 39. Johnson CD, Kingsnorth AN, Imrie CW, et al. Double blind, randomised, placebo controlled study of a platelet activating factor antagonist, lexipafant, in the treatment and prevention of organ failure in predicted severe acute pancreatitis. *Gut* 2001; 48:62-69.
 40. Salleras L. *Vacunaciones preventivas. Principios y aplicaciones*. Masson S.A. Barcelona. 1999.
 41. Bonkovsky and Mehta. Hepatitis C: a review and update. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44:159-177.
 42. Jarvis B, Faulds D. Lamivudine. A review of its therapeutic potential in chronic hepatitis B. *Drugs* 1999; 58:101-141.
 43. *Catálogo de Especialidades Farmacéuticas*. Departamento Técnico del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Madrid. 2001.
 44. Glue Fang JW, Rouzier-Panis R, Raffanel C, et al. Pegylated interferon- α 2b: Pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and preliminary efficacy data. *Clinical Pharmacol Ther* 2000; 68: 556-567.