



Volumen 6, Número 5, Abril, 2004

Resúmenes SIIC

● ESTUDIAN LA MUERTE CELULAR EN LESIONES DEL HIGADO

Tucson, EE.UU.

La isquemia hepática fría y caliente seguida de reperfusión induce muerte celular. Aunque el proceso involucra esencialmente necrosis, la investigación reciente también encontró evidencia de apoptosis en esta situación.

Gastroenterology 125(4):1246-1257, Oct 2003

Autores:

Jaeschke H y Lemasters JJ

Institución/es participante/s en la investigación:

Liver Research Institute, University of Arizona, Tucson, EE.UU.

Título original:

[Apoptosis Versus Oncotic Necrosis in Hepatic Ischemia/Reperfusion Injury]

Título en castellano:

Apoptosis Versus Necrosis Oncótica en Isquemia Hepática y Daño por Reperfusión

Introducción

La isquemia hepática y el daño por reperfusión ocurren en numerosas situaciones patológicas, entre ellas cirugía de hígado, preservación del órgano para posterior trasplante, enfermedad venooclusiva e insuficiencia cardíaca. En la fisiopatología del trastorno intervienen diversos mecanismos. Aunque el daño isquémico es *per se* causa de muerte celular, la lesión no se manifiesta hasta que el órgano sufre reperfusión. La producción de radicales libres de oxígeno – superóxido, peróxido de hidrógeno y radicales hidroxilo– se involucra en la lesión desde hace largo tiempo pero también se sabe que otros mecanismos que no dependen del oxígeno, por ejemplo el pH, contribuyen a la aparición de daño tisular. Las respuestas inflamatorias y los problemas en la microcirculación agravan aun más la situación luego de la reperfusión. La isquemia se asocia con activación de las células de Kupffer, macrófagos residentes en el hígado. Las células activadas luego de la reperfusión generan especies reactivas de oxígeno, citoquinas proinflamatorias, quemoquinas y otros mediadores que contribuyen a la lesión tisular posterior a la isquemia, con la respuesta sistémica y con la falla de múltiples órganos. Los mediadores inflamatorios, entre ellos factores de complemento activado, reclutan neutrófilos en el hígado que producen más radicales libres, proteasas y otras enzimas de degradación tisular. Además, la vasoconstricción de sinusoides inducida por endotelina-1 promueve el cierre heterogéneo de múltiples vasos, fenómeno que prolonga la isquemia en ciertas áreas del órgano luego de la reperfusión. Muchos de los mecanismos mencionados son causa de necrosis oncótica, pero los trabajos recientes indican que en tejidos dañados por isquemia y reperfusión las células también mueren por apoptosis.

Necrosis oncótica (oncosis) en el daño por isquemia y reperfusión

La primera consecuencia de la isquemia del hígado y de la mayoría de los órganos sólidos es la pérdida de la síntesis mitocondrial de adenosín trifosfato (ATP). La depleción de ATP se asocia con edema celular, dilatación del retículo endoplásmico, redondeamiento de las mitocondrias y formación de protrusiones en la membrana (burbujas). Estas últimas son consecuencia de la falta de ATP y es probable que representen la respuesta a alteraciones del volumen celular y del citoesqueleto. Cuando hubo isquemia de corta duración, la formación de protrusiones revierte rápidamente luego de la reoxigenación. En cambio, la muerte por necrosis persiste durante bastante tiempo. Justo antes de la muerte celular, los hepatocitos y las células sinusoidales presentan un estado metaestable caracterizado por la permeabilización de las mitocondrias, alteración de los lisosomas, unión de las burbujas, edema y liberación de solutos aniónicos. La abertura de los canales aniónicos sensibles a glicina que transportan cloro y otros aniones orgánicos inician el estado metaestable y la fase de edema osmótico. La muerte ocurre porque se altera la función de barrera de la membrana celular y se liberan enzimas y otros elementos. Los cambios histológicos se conocen como necrosis. La liberación de contenidos celulares también inicia una respuesta inflamatoria durante la reperfusión. Con el tiempo, los macrófagos eliminan gradualmente los restos de tejido necrótico, que es reemplazado por tejido cicatrizal.

Hallazgos morfológicos de la apoptosis

Las características morfológicas típicas incluyen condensación del núcleo, marginación de la cromatina y fragmentación del núcleo y del citoplasma en cuerpos apoptóticos que son fagocitados. En la descripción original de apoptosis, las organelas permanecen morfológicamente normales, a diferencia de lo que se registra en la necrosis. Sin embargo, estudios más recientes indican que durante la apoptosis también hay edema mitocondrial, cambios en el retículo endoplásmico y otras modificaciones citoplasmáticas. En la apoptosis clásica no hay liberación del contenido intracelular ni respuesta inflamatoria. En forma típica, este tipo de muerte celular afecta células individuales en un determinado órgano. En ciertas condiciones la apoptosis no se completa y, por ende, ocurre necrosis en forma secundaria.

Mecanismos de señalización en la apoptosis hepatocelular

Durante la última década se produjo un notable avance en la comprensión de los mecanismos de señalización intracelular. Una amplia variedad de mediadores, entre ellos factor de necrosis tumoral (TNF)-a y ligando del Fas, activan la llamada vía extrínseca de apoptosis. Estos factores proapoptóticos se unen a los receptores respectivos, fenómeno que en definitiva inicia las señales intracelulares necesarias para que comience el proceso de muerte celular. Las caspasas son esenciales en este evento. Sin embargo, en los hepatocitos la señal proveniente del receptor requiere amplificación mitocondrial con la liberación de factores solubles con capacidad de activación de caspasas. Entre estos factores, cabe recordar la enzima citocromo c y el factor inductor de apoptosis que se ubican en el espacio entre las membranas interna y externa de las mitocondrias. El mecanismo por el cual se liberan estas proteínas aún está en discusión. En los hepatocitos, afirman los autores, el TNF-a y el Fas promueven el inicio de la *mitochondrial permeability transition* (MPT) a partir de la apertura de un poro de alta conducción para solutos con peso molecular de aproximadamente 1 500 daltons. Como consecuencia de este proceso se produce edema de mitocondrias, ruptura de la membrana externa y liberación de proteínas del espacio entre ambas membranas. La proteína Bcl-2 y otros miembros antiapoptóticos de esta familia bloquean la liberación de citocromo c. Esta enzima, luego de ser liberada, forma un complejo con el factor 1 activador de apoptosis, con ATP y con la procaspasa 9. Este complejo, denominado apoptosoma, fragmenta enzimáticamente la caspasa 9 que, en definitiva, transforma la procaspasa 3 en caspasa 3. Esta última, al actuar sobre varios sustratos, inicia el proceso final de la apoptosis: contracción celular, burbujas superficiales, hidrólisis internucleosomal del ADN, externalización de la fosfatidilserina, marginación de cromatina y lobulación nuclear. En general la vía 2 de señalización apoptótica a través de los cambios mitocondriales, como se observa en hepatocitos, es más rápida que la vía 1 y está mejor regulada. Sin embargo, cuando la vía 2 se bloquea por inhibición de la MPT mediante ciclosporina A, todavía ocurre activación de la caspasa 3 y de la apoptosis, aunque en forma más lenta que por la vía 1. En este caso no se observa

despolarización mitocondrial, MTP o liberación de citocromo c. Una tercera vía de apoptosis es la denominada intrínseca que puede o no involucrar la expresión del gen de p53.

Valoración de apoptosis celular

En la medida que se comprenden mejor los mecanismos que intervienen en este tipo de muerte celular se producen nuevos métodos para la identificación del proceso. La apoptosis puede detectarse *in vitro* e *in vivo* mediante ensayos enzimáticos, *Western blot*, marcación con anexina B (por la exposición de la fosfatidil serina), coloración vital, liberación de citocromo c y criterios morfológicos. En particular, durante la apoptosis se produce fragmentación del ADN con un patrón específico en la corrida electroforética (patrón en escalera). Otro procedimiento ampliamente usado es la detección de la fragmentación enzimática del ADN mediante la marcación de regiones de doble cadena (técnica TUNEL). Sin embargo, añaden los autores, la apoptosis involucra una serie de eventos y ninguno de ellos es único a esta forma de muerte celular. De hecho, la despolarización mitocondrial, el edema y la liberación de citocromo c también se observan durante la necrosis. Tal vez la activación de la caspasa 3 sea el paso más específico para distinguir entre apoptosis y necrosis. Aun así, no todas las formas de apoptosis requieren la activación de la caspasa 3. La necrosis también induce fragmentación del ADN aunque no internucleosomal. En la electroforesis en gel este corte se refleja en muchos fragmentos de distinto peso molecular y no con el patrón en escalera característico de la apoptosis. No obstante, en la necrosis también se ha descrito esta última forma de fragmentación, probablemente por la activación de endonucleasas dependientes de calcio. Asimismo, en hígado y otros tejidos, la marcación TUNEL también ocurre durante la necrosis y en la muerte celular necrótica inducida por tóxicos. De hecho, luego de la reperfusión del hígado mantenido para trasplante, las mismas células con marcación TUNEL – presuntamente un indicador específico de apoptosis– también se marcan con azul trípango, un indicador de necrosis oncótica. Las observaciones en conjunto sugieren hidrólisis posnecrótica del ADN. En general, el método más confiable para identificar apoptosis consiste en la visualización de cambios morfológicos.

Apoptosis durante la isquemia y reperfusión hepática

El primer registro de apoptosis en este contexto es de 1996. En corazón, cerebro y otros órganos también hay evidencia de apoptosis posisquémica. Luego de 60 minutos de isquemia caliente aumenta considerablemente el número de hepatocitos apoptóticos. Asimismo, durante la isquemia fría, hay apoptosis de células endoteliales sinusoidales. La inhibición de caspasas atenúa considerablemente la apoptosis inducida por isquemia fría y caliente. Las células de Kupffer y las plaquetas inducen apoptosis en las células hepáticas a través de la liberación de TNF- α . En los primeros minutos de la reperfusión también se inicia la muerte por necrosis. Luego de la isquemia caliente, la muerte necrótica inducida por la reperfusión ocurre predominantemente en hepatocitos y se acompaña de la liberación de enzimas. Luego de la isquemia fría en el contexto de la preservación del hígado para su posterior trasplante, ocurre necrosis casi exclusivamente en las células endoteliales de las sinusoides; el proceso se acompaña de poca liberación enzimática. La magnitud de esta necrosis inducida por reperfusión se correlaciona bien con el fracaso del injerto luego del trasplante. Cuando se emplean criterios morfológicos estrictos en combinación con marcación TUNEL, la apoptosis de células endoteliales y de hepatocitos luego de 45 a 120 minutos de isquemia caliente nunca excede el 2% de las células en riesgo, mientras que se observa necrosis en más del 90% de las células, aun cuando muchas de las células necróticas son TUNEL positivas. En cambio, durante la apoptosis inducida por Fas y por TNF- α , que afecta aproximadamente entre el 15% y el 30% de los hepatocitos, la actividad de la caspasa 3 aumenta 10 a 20 veces, fenómenos casi ausentes en la muerte por isquemia y reperfusión. Otro hallazgo interesante, añaden los autores, es que la apoptosis sólo afecta células individuales, mientras que en la necrosis oncótica se comprometen áreas de células adyacentes. A pesar de que luego de la isquemia y reperfusión predomina la necrosis sobre la apoptosis, varios grupos encontraron que los inhibidores de caspasas atenúan el daño. Sin embargo, la protección es sólo moderada. La apoptosis en un escenario patológico a menudo promueve inflamación que, en definitiva, amplía y acelera el daño tisular. Durante la infección por *Listeria*, la apoptosis hepatocelular induce reclutamiento de neutrófilos en el hígado. Los hepatocitos en apoptosis producen, a su vez,

grandes cantidades de quemoquinas CXC que atraen más neutrófilos. Los inhibidores de caspasas descienden la migración de polimorfonucleares hacia el hígado y atenúan el daño por reperfusión. Es por ello que aun cuando el proceso apoptótico *per se* se limite a un pequeño número de células, tiene la capacidad potencial de causar mayor lesión al contribuir a la respuesta inflamatoria.

Necroapoptosis

Gran parte de la confusión en relación con el tipo de muerte involucrado en una determinada situación se debe a que los mecanismos apoptóticos y de necrosis han sido considerados independientes cuando, en realidad, pueden existir en forma simultánea incluso compartir algunas de las vías de señalización. En particular, la MPT interviene en forma importante en la necrosis oncótica así como en la apoptosis. Durante la isquemia, la glucólisis anaeróbica y la hidrólisis de ATP se asocian con descenso rápido del pH que protege contra la necrosis a pesar de la depleción sustancial de ATP. La recuperación del pH a la normalidad favorece y precipita la muerte celular en el daño por reperfusión. Este mecanismo de lesión dependiente del pH involucra el inicio de MPT, un fenómeno que se inhibe cuando el pH es inferior a 7. Cuando esto ocurre las mitocondrias sufren permeabilización de la membrana interna, despolarización y edema. Luego del inicio de la MPT, la alteración mitocondrial induce una depleción marcada de ATP y muerte celular por necrosis. La ciclosporina A, un inhibidor específico de la MPT, evita los cambios mitocondriales inducidos por la MPT. Se estima que sólo un 15% a un 20% del ATP es suficiente para evitar la muerte por necrosis. Sin embargo, cuando se evita la necrosis mediante el uso de fructosa ocurre apoptosis dependiente de caspasa 3. La ciclosporina A también previene el proceso apoptótico tal como lo hacen los inhibidores de caspasas. Por lo tanto, la MPT es un paso obligado en ambos tipos de muerte celular luego del daño asociado con isquemia y reperfusión. Cuando se inicia la MPT se producen modificaciones mitocondriales, entre ellas la liberación de citocromo c. Este último interactúa con el factor 1 activador de apoptosis y promueve activación de la caspasa 9 que induce activación de la caspasa 3. Sin embargo, la activación de la caspasa 9 dependiente de citocromo c requiere ATP. Es por ello que la presencia o ausencia de ATP puede actuar como un determinante de necrosis o de apoptosis. Cuando la reperfusión induce MPT y depleción de ATP, las señales apoptóticas se bloquean a nivel del apoptosoma; la necrosis se produce como consecuencia directa de la falta de regeneración de ATP. En cambio, si se dispone de un sustrato para glucólisis se evita la depleción de ATP y no hay necrosis; la apoptosis dependiente de ATP se inicia por la liberación de citocromo c luego del edema mitocondrial. De esta forma, la cantidad de ATP necesaria para evitar la necrosis es más que suficiente para permitir la activación de las caspasas 3 y 9 dependiente de ATP. En forma similar, en hepatocitos expuestos a ionóforo de calcio, el balance entre la depleción de ATP posterior a la MPT y a la generación de ATP por glucólisis determina qué tipo de muerte ocurrirá. Así, se ve que un evento mitocondrial es crucial en este contexto. Asimismo, si bien la necrosis puede pasar a apoptosis, esta última puede derivar en necrosis si la depleción de ATP u otro cambio se asocia con la ruptura de la permeabilidad de la membrana mitocondrial. Esta necrosis secundaria ocurre, en forma típica, durante la lesión hepatocelular inducida por anticuerpos contra el Fas. En esta situación, el daño hepático desencadenado por un ligando del receptor de Fas se asocia con liberación de citocromo c, activación de la cascada de caspasas, fragmentación del ADN y cambios morfológicos característicos de la apoptosis antes de que se inicie la necrosis secundaria. La posibilidad de que el proceso apoptótico pase a necrosis, y viceversa, indica que ambos eventos no son necesariamente independientes y algunos componentes se comparten, por lo que se le ha dado el nombre de necroapoptosis o aponecrosis. La isquemia y reperfusión inducen MPT y, por ende, apoptosis y necrosis, con predominio de uno de ellos según el medio. Cuando ocurre MPT en sólo algunas mitocondrias se estimula la autofagia y las organelas alteradas son eliminadas en los lisosomas sin que se inicie la muerte celular. Cuando el daño es mayor y hay más MPT ocurre apoptosis por la activación de caspasas dependiente de ATP. Con daño mayor aun, el ATP cae a niveles que no permiten que la apoptosis continúe; entonces hay necrosis oncótica.

Conclusiones

Es común que la necrosis y la apoptosis existan en forma simultánea en el contexto de ciertas situaciones tóxicas, de hipoxia y de daño inflamatorio. La investigación futura seguramente

permitirá identificar si las células mueren predominantemente por apoptosis o necrosis y con ello diseñar nuevas estrategias terapéuticas para prevenir la lesión hepática por isquemia y reperusión.

Autoevaluación de Lectura

¿Qué tipo de muerte tiene lugar en hígado luego de la isquemia y reperusión?

- A. *Sólo necrosis.*
- B. *Sólo apoptosis.*
- C. *Ambos.*
- D. *Ninguno.*

Respuesta Correcta

● DESCRIBEN RELACIONES EPIDEMIOLOGICAS ENTRE NUTRICION Y ENFERMEDAD CORONARIA

Toulouse, Francia

El éxito de los regímenes propuestos a nivel de las poblaciones de pacientes coronarios depende de los datos científicos realmente validados y del contexto cultural y social en el cual los mensajes de prevención deben ser promovidos.

Archives des Maladies du Coeur et des Vaisseaux 96(Supl. 6):13-19, Oct 2003

Autores:

Ferrières J

Institución/es participante/s en la investigación:

Unité de Prévention de L'athérosclérose, Service de Cardiologie B; Toulouse, Francia

Título original:

[Épidémiologie Nutritionnelle de la Maladie Coronaire]

Título en castellano:

Epidemiología Nutricional de la Enfermedad Coronaria

Introducción

La epidemiología nutricional trata de dilucidar las relaciones entre los factores alimentarios y la enfermedad coronaria. Contrariamente a la hipercolesterolemia y la hipertensión arterial, los factores nutricionales son difíciles de identificar, ya que corresponden a toda una serie de micronutrientes, macronutrientes y estilos de vida variados. Existen probablemente numerosas interacciones entre todos esos factores alimentarios elementales; ello hace particularmente difícil

el análisis, a lo que hay que agregar un período de latencia entre el consumo de los alimentos y sus efectos potenciales sobre la salud.

¿Qué estudios epidemiológicos se pueden realizar?

Los estudios más populares son los descriptivos, y se utiliza el término de ecológicos para los ensayos en los cuales el registro de las informaciones de naturaleza nutricional se realiza a nivel de grupos de individuos. Estos datos de la nutrición aunados, se comparan con informes sobre mortalidad o sobre incidencia, recogidos de poblaciones enteras. Los estudios de tendencia comparan la evolución de una enfermedad con la evolución del consumo de ciertos productos, como por ejemplo la disminución de la mortalidad por cáncer de estómago debida al aumento del consumo de frutas y legumbres entre la población general. Por otra parte, los ensayos nutricionales pueden efectuarse sobre poblaciones específicas poniendo en evidencia situaciones particulares, como la cardiopatía relacionada con la falta de aporte de selenio en ciertas regiones. La segunda gran etapa corresponde a los ensayos analíticos de observación, con casos y controles y estudio de cohortes. Los ensayos de casos y controles están sujetos a efectos particulares, como los efectos de memorización y de selección. Los estudios de cohortes son recomendables, aunque son de difícil realización y poco numerosos a escala mundial. Los análisis epidemiológicos más frecuentes en el campo de la epidemiología nutricional son los ensayos terapéuticos o de intervención, ya sea a nivel de un grupo o de toda una comunidad. En este tipo de estudios los factores de confusión se minimizan, aunque las dificultades provienen de la adhesión de los individuos al régimen propuesto, de la intensidad de dicho régimen y de la latencia entre la institución de ese régimen y la aparición de los efectos clínicos.

Dificultades metodológicas relacionadas con la epidemiología nutricional

Como todas las mediciones en epidemiología, la medición de los factores nutricionales está sujeta a errores de medición aleatorios o sistemáticos. Se distinguen 3 grandes tipos de metodologías para la investigación nutricional: el carné alimentario, el recordatorio de 24 horas y el cuestionario de frecuencia. El carné es el método más clásico frente a la posibilidad de registrar 3 a 7 días de alimentación, reseñando cuidadosamente la cantidad y la calidad de los alimentos, a veces acompañado del peso de dichos alimentos. El recordatorio de 24 horas implica la memorización de los alimentos consumidos durante las últimas 24 horas, y requiere un encuestador entrenado. El cuestionario de frecuencia es muy popular en los EE.UU., pero aunque es largo, no es exhaustivo, y no permite la medición de la cantidad total de las calorías aportadas. El registro del consumo de los diferentes alimentos no refleja totalmente la complejidad de la alimentación, y a veces es necesario investigar los hábitos alimentarios. Finalmente, el análisis del impacto de determinados nutrientes sobre variables intermedias o sobre el pronóstico, requiere un ajuste sobre la cantidad total de calorías aportada por la ración alimentaria, y si bien se pueden utilizar varios tipos de modelos, el más común corresponde al ajuste para las calorías totales, y la expresión de los otros nutrientes como una proporción de esas calorías totales.

Hipótesis nutricional lipídica y enfermedad coronaria

La teoría que preside la comprensión de la enfermedad coronaria aterosclerótica es la teoría lipídica, y está basada en estudios epidemiológicos descriptivos, de observación y de intervención. En los estudios ecológicos, el aporte de ácidos grasos y colesterol se correlaciona con la mortalidad por patología coronaria. En el marco de los ensayos terapéuticos, varios autores han modificado los aportes alimentarios con el fin de disminuir la colesterolemia total plasmática; algunos de ellos han tenido como objetivo disminuir el aporte global de grasas, y otros han aumentado la ingesta de grasas poliinsaturadas disminuyendo la de ácidos grasos saturados. En la mayoría de los estudios se observan reducciones significativas del colesterol, del 13% al 15%, aunque los efectos clínicos de las modificaciones dietarias son menos notorios sobre la enfermedad coronaria. Por lo tanto, se requieren hipótesis alternativas para discutir las relaciones entre la alimentación y la patología coronaria.

Paradoja francesa y epidemiología nutricional

La definición estricta de la paradoja francesa es la observación de baja mortalidad coronaria, a

pesar del consumo importante de colesterol y grasas saturadas. El aporte de dichas grasas en la ración alimentaria de los franceses es realmente elevado, ya que representa del 36% al 39% de las calorías totales, con el 15% en forma de grasas saturadas. El factor nutricional origen de la relativa protección en la población francesa, así como en la de Italia, España y Portugal, puede ser el consumo regular de vino tinto, parámetro nutricional compartido por la mayoría de esos países, a través de su efecto sobre los lípidos; sin embargo, es difícil sacar conclusiones sobre la superioridad del vino tinto en relación con otras bebidas alcohólicas.

Dieta global y estilos de vida

Hasta fecha reciente, la epidemiología nutricional de la enfermedad coronaria estaba centrada en el colesterol y las grasas saturadas y, si bien se deben considerar los factores de riesgo clásicos, los estilos de vida influyen sobre dichos factores de riesgo e interfieren con el riesgo cardiovascular. El consumo total de alcohol, por ejemplo, se asocia con el nivel socioeconómico, pues las clases sociales más desfavorecidas consumen más alcohol. Las formas de ingestión son también importantes, ya que el aporte de vino tinto durante las comidas disminuye la oxidación de las lipoproteínas LDL. En Francia, el consumo de vino es regular durante el curso de la semana, junto con una alimentación generalmente rica en frutas y legumbres; se producen efectos mínimos sobre la presión arterial. En Irlanda del Norte, por el contrario, el alcohol se consume de manera excesiva durante el viernes y sábado por la noche, con aumento significativo sobre la presión arterial y de infarto de miocardio el lunes y martes. Además de los aportes de nutrientes y grupos alimentarios, la frecuencia de las comidas tiene importancia, ya que el aumento de dicha frecuencia se asocia con disminución del peso. Otros factores también se relacionan con la presencia de riesgo cardiovascular, tales como la actividad física y el estado psicosocial.

Conclusión

La epidemiología nutricional de la enfermedad coronaria ha podido esclarecer, en algunos años, ciertos aspectos complejos de la aterosclerosis. El papel de las grasas saturadas a nivel poblacional ya no se discute más, y el objetivo de salud pública es el de disminuir la parte de las calorías totales representada por dichas grasas saturadas. El impacto reducido de los estudios de intervención basados en las grasas, la noción de la paradoja francesa y los resultados espectaculares de los estudios recientes de intervención, comenta el autor, han demostrado que la nutrición en su conjunto puede influir sobre la evolución de la enfermedad coronaria aterosclerótica. La observación de una vida con reglas dietéticas elementales basadas en algunos nutrientes esenciales, el control del peso, la actividad física regular, la abstención frente al tabaco y el consumo moderado y regular de alcohol, se asocian con un impacto considerable sobre la salud a nivel poblacional. Finalmente, si la dietética quiere aplicarse a mayor escala, se deberían tener en cuenta las realidades propias de cada país y, en particular, los hechos culturales profundamente enraizados en cada comunidad. Imponer cambios radicales de la nutrición sin verdaderas pruebas científicas sería un grave error, y la primera etapa epidemiológica deberá ser siempre la observación de las prácticas alimentarias que han sido protectoras frente a la enfermedad coronaria aterosclerótica, y que es preciso conservar.

Autoevaluación de Lectura

El concepto de paradoja francesa se asocia con:

- A. Alta mortalidad coronaria y bajo consumo de colesterol y grasas saturadas.***
- B. Baja mortalidad coronaria y alto consumo de colesterol y grasas saturadas.***
- C. Baja mortalidad coronaria y alto consumo de grasas insaturadas.***
- D. Alta mortalidad coronaria y bajo consumo de grasas insaturadas .***

Respuesta Correcta

● LA ENFERMEDAD CELÍACA PUEDE MANIFESTARSE AUN CON RESULTADOS SEROLÓGICOS NEGATIVOS

Bozen, Italia

La ausencia de anticuerpos específicos no descarta la posibilidad de experimentar enfermedad celíaca en familiares de pacientes celíacos.

Acta Paediatrica 92:1149-1152, 2003

Autores:

Pittschieler K, Gentili L y Niederhofer H

Institución/es participante/s en la investigación:

Departamento de Pediatría, Hospital Regional, Bozen, Italia

Título original:

[Onset of Coeliac Disease: A Prospective Longitudinal Study]

Título en castellano:

Inicio de la Enfermedad Celíaca. Estudio Longitudinal Prospectivo

Introducción

La enfermedad celíaca (EC), una intolerancia permanente a las gliadinas del trigo y prolaminas asociadas, es producida por la interacción de estas proteínas con la mucosa intestinal, que con frecuencia induce aplanamiento de las vellosidades intestinales e hiperplasia de las criptas. Según los criterios actuales, el diagnóstico debe confirmarse mediante la demostración de serología positiva y biopsia intestinal. Sólo una minoría de pacientes experimenta síntomas radicales de malabsorción que conducen al diagnóstico. Factores genéticos y dietéticos desencadenan la intolerancia, aunque en la mayoría de los casos se ignora cuándo se inicia el proceso. Las lesiones de la mucosa muestran características indicativas de sobrestimulación inmunológica humoral y celular. Se cree que esta enteropatía se desencadena cuando el intestino, después del contacto, es sensibilizado por las gliadinas y prolaminas asociadas presentes en el trigo y otros cereales, como el centeno y la cebada. La aparición de anticuerpos como transglutaminasa (TGM), endomisio (EMA) y antigliadina (AGA), revela sensibilización y son considerados como marcadores de intolerancia. Por muchos años la IgA clase EMA fue considerada como una herramienta muy sensible y específica para el diagnóstico de EC. Debido a que la prevalencia de la entidad asciende a 1:10 en familiares cercanos de pacientes celíacos, los autores evaluaron a los primeros durante años. En la presente experiencia efectuaron un análisis prospectivo de estos familiares, mediante la determinación anual del EMA por 12 años para investigar si presentarán serología positiva para la EC y en qué momento mientras consumen una dieta que contiene gluten. De acuerdo a su hipótesis, probablemente no todos los sujetos susceptibles de presentar EC se vean afectados por la enfermedad intestinal a partir de su primer contacto con gliadina mientras que algunos de ellos sí sufrirán la enfermedad sólo después de años de tolerancia.

Métodos

Dado que los familiares de pacientes celíacos experimentan una prevalencia de EC superior a la de la población general, durante un período de 12 años los autores evaluaron de forma prospectiva a 92 familiares cercanos de 65 pacientes celíacos con edades comprendidas entre los 2 y 18 años. Los individuos fueron estudiados mediante la medición anual del EMA. El gluten se introdujo en la dieta a los 6 meses de vida y todos los participantes, con excepción de uno, fueron amamantados durante 4 meses como mínimo. En los familiares se determinaron la IgA sérica y el marcador

serológico de EC en el momento del diagnóstico de la entidad. Los autores también midieron los anticuerpos antigliadina, que no fueron incluidos en la experiencia debido a su precisión diagnóstica inestable. Los familiares seronegativos para EMA con niveles de IgA normales fueron estudiados anualmente. Los niños y adolescentes con serología positiva para EMA fueron evaluados mediante biopsia del intestino delgado, de la primera asa del yeyuno. La mucosa yeyunal se utilizó para determinar mediante inmunohistología los receptores de linfocitos T α /d. Por otra parte, la tipificación del HLA se realizó exclusivamente después de la confirmación de la EC. El examen inmunohistoquímico para determinar la presencia de EMA se llevó a cabo con secciones de cordón umbilical humano como sustrato.

Resultados

En 6 sujetos se confirmó EC mediante serología y biopsia a los meses del diagnóstico de la entidad en alguno de sus familiares. La biopsia yeyunal reveló atrofia vellosa total en 5 casos y atrofia parcial en el otro individuo. En el momento en que se diagnosticó la EC, 86 personas mostraron niveles normales de IgA y ausencia de EMA IgA. La pesquisa anual reveló que el resto permaneció serológicamente negativo para EC durante un período que varió entre los 2 y 5 años, después del cual 5 sujetos presentaron resultados positivos para EMA. En estos casos, la mucosa intestinal de la primera asa yeyunal exhibió atrofia parcial de las vellosidades en un paciente y atrofia total en el resto. En todas las muestras se observó hiperplasia de las criptas, infiltrado inflamatorio en la lámina propia, infiltrado linfocitario intraepitelial y receptores de linfocitos T positivos. Los 11 pacientes eran portadores HLA DQ2/heterodímeros, no así de HLA DQ8. Debido a la restricción del gluten, los pacientes no presentaron anticuerpos EMA después de un año de la dieta.

Conclusión

La susceptibilidad a la enfermedad celíaca es determinada por varios factores genéticos que conducen a la intolerancia permanente a la gliadina y otras prolaminas. En familias de pacientes celíacos, la presentación de la entidad en otros miembros es elevada y la prevalencia asciende al 10% en familiares de primer grado. Los autores tuvieron la oportunidad de observar que en ciertos casos el diagnóstico serológico e histológico de la patología puede realizarse años después de evaluaciones serológicas con resultados negativos, y que algunos pacientes pueden presentar intolerancia al gluten sólo años más tarde. Destacan que la ausencia de EMA no descarta la posibilidad de presentar la enfermedad con posterioridad. Dado que no pudieron reconocer características clínicas, serológicas o histológicas específicas, no pueden dar consejos categóricos respecto del diagnóstico precoz. La posibilidad del inicio tardío pone en duda la confiabilidad de un programa de pesquisa durante los primeros años de vida. De acuerdo con su experiencia, sólo la evaluación continua durante varios años resulta confiable. La medición de EMA con cordón umbilical humano como sustrato es la mejor herramienta diagnóstica disponible para la enteropatía asociada al gluten, con sensibilidad y especificidad del 95%.

Autoevaluación de Lectura

¿Cuál es la prevalencia de la enfermedad celíaca en familiares de primer grado de pacientes celíacos?

- A. 10%.**
- B. 1%.**
- C. 5%.**
- D. 20%.**

Respuesta Correcta

● REVISAN LA EPIDEMIOLOGIA, CLINICA Y TRATAMIENTO DE LA PANCREATITIS CRONICA TROPICAL

Chennai, India

La evolución de enfermos con pancreatitis crónica tropical mejoró ostensiblemente en los últimos años en virtud del mejor manejo nutricional y de las complicaciones.

Postgraduate Medical Journal 79:606-615, 2003

Autores:

Barman KK, Premalatha G y Mohan V

Institución/es participante/s en la investigación:

M V Diabetes Specialities Centre, Madras Diabetes Research Foundation, Chennai, India

Título original:

[Tropical Chronic Pancreatitis]

Título en castellano:

Pancreatitis Crónica Tropical

La pancreatitis crónica (PC) es la destrucción irreversible con reemplazo por fibrosis del parénquima exocrino y posteriormente endocrino del páncreas. La PC alcohólica es la forma más frecuente en el mundo occidental. En cambio, en las regiones tropicales existe una forma de PC no alcohólica, de etiología desconocida o incierta, que es mucho más común. Se han propuesto múltiples denominaciones para esta entidad; los autores prefieren el término pancreatitis calcificada para describir el estadio precoz prediabético y el de diabetes pancreática fibrosa y con cálculos (FCPD), una denominación introducida por la Organización Mundial de la Salud. Sin embargo, ambos términos a menudo se consideran intercambiables.

Definición

La PC tropical (PCT) es una forma juvenil de PC no alcohólica que se observa casi con exclusividad en los países en desarrollo en regiones tropicales. En forma característica afecta a personas jóvenes, tiene grandes cálculos intraductales y se asocia con una rápida progresión a diabetes o esteatorrea. Además, representa un importante factor de riesgo de cáncer de páncreas.

Epidemiología

El primer caso de pancreatitis con cálculos comunicado en la India fue en 1937. Posteriormente se publicaron casos ocurridos en Nigeria, Uganda, otras partes de Africa, Brasil, Tailandia, Bangladesh y Sri Lanka. Sin embargo, la serie más amplia fue comunicada por Geevarghese, uno de los pioneros en el tema. En el *M V Diabetes Specialities Centre* se registran unos 50 casos de FCPD por año, lo cual representa el 1% de todos los individuos con diabetes atendidos en dicho centro. La prevalencia oscila entre 10 a 15 por 100 000 en los países occidentales a 45.4 por 100 000 en Japón y a 125 por 100 000 en Kerala.

Manifestaciones clínicas

Por lo general los enfermos muestran un grado importante de desnutrición. Casi el 90% de los casos ocurre en personas de menos de 40 años; hay hipertrofia parotídea bilateral y distensión abdominal. Sin embargo, el mejor estado nutricional parece haber modificado la forma de presentación de la PCT. La tríada clínica consiste en dolor abdominal, diabetes y esteatorrea. El dolor está presente en el 30% al 90% de los enfermos según la serie. Es intenso, se localiza en

abdomen superior con irradiación al dorso y calma al acostarse boca abajo. A medida que la enfermedad progresa, la intensidad del dolor suele reducirse y por lo general desaparece cuando surge insuficiencia exocrina o diabetes. En más del 90% de los enfermos con PCT se comprueban cálculos intraductales más frecuentemente del lado derecho. Pueden ser únicos o múltiples y en ocasiones está afectado todo el órgano. Los cálculos son grandes, densos y redondeados con bordes precisos, a diferencia de los cálculos pequeños y moteados que caracterizan a la PC alcohólica. La esteatorrea franca se detecta sólo en el 20% de los enfermos, probablemente en relación con la ingesta baja de grasas. La diabetes es una consecuencia inevitable habitual entre los 10 a 20 años que siguen al inicio del dolor. En pacientes delgados y desnutridos, la diabetes tiende a ser más grave; la poliuria y polidipsia son los principales síntomas de inicio. Si bien los enfermos requieren insulina para controlar la enfermedad, es infrecuente que la interrupción del tratamiento se asocie con cetosis. Probablemente la preservación de la función de las células beta, la menor reserva de glucagón, el menor aporte de ácidos grasos no esterificados y la deficiencia de carnitina sean algunas de las causas que explican este patrón. Aunque la diabetes suele ser grave, algunos pacientes sólo requieren dieta o hipoglucemiantes orales para su control.

Patología

La PCT es una enfermedad crónica, por lo cual las manifestaciones anatomopatológicas dependen del momento en que se realice el estudio. Macroscópicamente el tamaño del órgano es variable; puede ser mínimo en las etapas más avanzadas. Tiene una superficie nodular y se pierde la apariencia lobular normal. La glándula se ve firme y fibrosa pero la consistencia puede variar de una región a otra como consecuencia de la presencia de tejido fibroso, quistes y cálculos. Al corte se observan áreas homogéneas con fibrosis temprana o avanzada y cálculos intraductales de tamaño y forma diversa. Hay dilatación marcada de los conductos pero pueden coexistir regiones de dilatación y de estenosis. El páncreas puede estar desplazado de su localización normal por adhesión fibrosa. Los cálculos más grandes (de hasta 4.5 cm y de unos 20 g) se ubican en la cabeza del páncreas mientras que los más pequeños se localizan esencialmente en la cola. Están compuestos por carbonato de calcio (95.5%) y una pequeña cantidad de fosfato de calcio. Algunos pueden tener algo de magnesio, urato u oxalato. Microscópicamente se observa una cápsula engrosada con fibrosis marcada intralobular e interlobular que no se limita a una región. Hay dilatación importante de los conductos y fibrosis periductal. Se observa también denudación del epitelio de los canales y puede haber metaplasia escamosa en algunas regiones. Hay infiltración celular de linfocitos y células plasmáticas esencialmente alrededor de los canalículos. La inmunohistoquímica revela pocas células alfa y beta con descenso o hiperplasia de los islotes. En algunos enfermos también puede encontrarse nesidioblastosis. La cantidad de insulina y glucagón está notablemente descendida; el descenso de insulina suele correlacionarse con el nivel de péptido C y, en forma inversa, con la duración de la patología.

Etiopatogenia

El mecanismo etiopatogénico exacto no se conoce. El papel de la desnutrición ha sido revisado en múltiples oportunidades, debido a que la enfermedad se da por lo general en áreas en las que la desnutrición es habitual. Aunque no existen dudas de que hay desnutrición proteica, la hipótesis fue recientemente cuestionada. De hecho, la PCT también se registra en zonas sin desnutrición importante, por lo que sería, en todo caso, un factor adicional. Además, el kwashiorkor rara vez se asocia con PCT. En Kerala al sur de la India se registra el menor índice de mortalidad infantil y el nivel educativo más alto pero, paradójicamente, la incidencia de PCT es una de las más altas. Es posible, entonces, que la desnutrición sea consecuencia y no causa de la pancreatopatía. Por ende, la desnutrición calórica y proteica no debería considerarse un factor etiológico principal. La *cassava* o tapioca -*Manihot esculenta*- se consume en grandes cantidades en ciertas partes del mundo con recursos limitados. Se sabe que la *cassava* tiene glucósidos cianogénicos como linamarina y lotaustralina. El cianuro se transforma en tiocianato en el organismo en presencia de azufre. En personas desnutridas hay deficiencia de aminoácidos con azufre (metionina y cisteína) y por ello los enfermos que consumen *cassava* podrían presentar PCT. Sin embargo, los estudios en animales y la evidencia epidemiológica y experimental no confirman esta hipótesis. La PCT también ocurre en ciertas partes de África y la India en las cuales no se come *cassava*. A la

inversa, en Africa occidental se ingieren grandes cantidades de cassava pero la PCT no es frecuente. En ocasiones, la PCT afecta a miembros de la misma familia y en algunas oportunidades se refirió transmisión vertical y horizontal entre hermanos. Estos hallazgos sugieren la posibilidad de una etiología hereditaria o la misma exposición ambiental. Originariamente se sugirió que la PCT compartiría genes de su255 India en las cuales no se come *cassava* susceptibilidad con diabetes tipo 1 y 2. El gen de regeneración de islotes (Reg) ha sido involucrado en la patogenia de la pancreatitis de zonas templadas. No obstante, los estudios de genética molecular no encontraron alteraciones en el gen que pudieran asociarse con PCT. La pancreatitis hereditaria parece atribuible a mutaciones en el gen del tripsinógeno pero esta alteración no se encontró en pacientes con PCT. SPINK 1 es un fuerte inhibidor de proteasa y sería crucial en la protección frente a la activación enzimática inapropiada, ya que es capaz de inhibir hasta el 20% de la actividad de tripsina. Recientemente se comunicó una asociación entre la pancreatitis hereditaria, PCT y el gen SPINK 1. Es probable que alteraciones en este gen sean responsables en parte de la aparición de PCT. La PC en personas de raza blanca ha sido relacionada con mayor estrés oxidativo inducido por enzimas del sistema citocromo P450 en hígado o páncreas. Es posible que los productos xenobióticos (cigarrillos, alcohol, químicos ocupacionales y otros elementos comunes) participen en el proceso. La depuración de teofilina (un marcador de la actividad de la citocromo P450-I *in vivo*) es más rápida en pacientes con PCT. Por su parte, en estos individuos se comprobó un nivel más bajo de vitamina C y de β -caroteno. La desnutrición se acompaña de menor capacidad para eliminar radicales libres.

Estudios diagnósticos

Si bien la presencia de cálculos en el páncreas es un hallazgo característico, la alteración puede aparecer varios años después del inicio del dolor abdominal y casi un 10% de los enfermos no presenta cálculos. Lamentablemente todavía no se dispone de ninguna prueba con sensibilidad y especificidad suficientes. Aún en los países desarrollados, el diagnóstico de PC en adultos y niños habitualmente se basa en la exclusión de otros diagnósticos. Es común que la enfermedad se diagnostique en forma tardía. La ecografía abdominal permite conocer el tamaño del páncreas y es útil para confirmar la presencia de cálculos y el grado de fibrosis. La colangiopancreatografía retrógrada endoscópica muestra la dilatación ductal particularmente en las formas de PC no calcificada. Además puede ser de ayuda para detectar estenosis, obstrucción, formación de quistes y cálculos en el conducto principal o sus ramas. La ecografía endoscópica es una herramienta diagnóstica muy promisoriosa. En comparación con la histología se asocia con una sensibilidad y especificidad del 85% y 67%, respectivamente.

Función exocrina

En etapas avanzadas hay una reducción marcada de los niveles de tripsina mientras que en la fase temprana, la concentración puede ser normal o elevada por pancreatitis aguda. El 93% de los pacientes tiene menor actividad de tripsina cuando hay calcificación. El contenido de otras enzimas, bicarbonato y lipasa puede estar muy disminuido en secreciones pancreáticas mientras que el de lactoferrina suele estar elevado. Se comprobó deficiencia pancreática exógena (por menor contenido de quimotripsina en heces) en el 87.5% de los enfermos con FCPD en comparación con el 23.5% y 4.5% en sujetos con diabetes tipo 1 y tipo 2, respectivamente. Sin embargo, aunque la especificidad es alta, la sensibilidad de esta prueba es baja.

Función endocrina

El péptido C (un marcador de la función de las células beta) sugiere una relativa normalidad de la función endocrina del páncreas en comparación con los individuos con diabetes tipo 1 en quienes la reserva es insignificante. En pacientes con FCPD se ha visto alteración de la respuesta de glucagón. En pacientes con formas primarias de diabetes, el glucagón en plasma se eleva sustancialmente luego de la sobrecarga de glucosa mientras que esta respuesta está ausente en individuos con FCPD.

Complicaciones

Complicaciones atribuibles a la PC

Incluyen la formación de pseudoquistes, abscesos y ascitis. Ocasionalmente puede observarse ictericia. El cáncer de páncreas es la complicación más grave. Se estima que es 16.5 veces más común que en los sujetos comparables en edad. Aunque no hay información precisa se supone que el riesgo de aparición de cáncer de páncreas es mayor en pacientes con PCT que en la pancreatitis crónica alcohólica. La otra forma de PC que se asocia con mayor probabilidad de transformación maligna es la hereditaria. La duración de la exposición a inflamación sería un factor de riesgo en la transición a neoplasia. El tabaquismo es uno de los factores de riesgo que se puede modificar.

Complicaciones relacionadas con la diabetes Originariamente se creía que la diabetes de estos enfermos no se acompañaba de complicaciones a largo plazo. Sin embargo, este hecho podría atribuirse a que los enfermos no sobrevivían tiempo suficiente como para que tales complicaciones se expresaran. De hecho, estudios más recientes indican que la diabetes de los enfermos con FCPD puede asociarse con complicaciones macrovasculares y microvasculares. Las primeras, sin embargo, son infrecuentes probablemente porque los enfermos son habitualmente jóvenes y delgados y porque tienen baja concentración de lípidos. Una investigación comparativa entre individuos con diabetes tipo 2 y con FCPD reveló una prevalencia semejante de complicaciones microvasculares. Sin embargo, las lesiones de grandes vasos (esencialmente enfermedad coronaria) fueron sustancialmente menos frecuentes en los últimos.

Historia natural y sobrevivida a largo plazo El dolor abdominal usualmente es el primer síntoma. Meses a años después se presentan cálculos que pueden detectarse en un estudio radiográfico de rutina. En este momento, la función exocrina y endocrina suele estar normal. Posteriormente es común que se compruebe intolerancia a la glucosa y, finalmente, diabetes. La primera manifestación de la patología pueden ser los cálculos, diabetes o esteatorrea. La mayoría de los grupos coincide en que la FCPD es la evolución final lógica de la PC: la PC sería un estado de prediabetes. Sin embargo, estudios recientes realizados en Bangladesh sugieren que la PCT y la FCPD son dos entidades distintas. En las décadas del 60 y del 70 los enfermos con PCT presentaban dolor abdominal y diabetes cerca de la adolescencia. Fallecían por las complicaciones asociadas con el trastorno endocrinológico. Hoy en día los pacientes sobreviven mucho más tiempo gracias a la mejor nutrición y al mejor control de la diabetes.

Tratamiento

El dolor debe tratarse preferentemente con analgésicos no opiodes. Las enzimas pancreáticas pueden reducir el dolor al suprimir la secreción del páncreas y reducir la presión intraductal. Sin embargo, la utilidad de este abordaje en el manejo del dolor es un tema controvertido. Las preparaciones que se utilicen deben tener una gran cantidad de proteasa. El papel de los antioxidantes aún no se ha establecido. La esteatorrea puede controlarse con una dieta baja en grasas. El tratamiento de la diabetes no difiere del de otras formas de diabetes.

Cirugía

El dolor abdominal suele ser intenso y difícil de tratar. En estas circunstancias puede estar indicada la cirugía. Algunos grupos encontraron que la dosis necesaria de insulina puede reducirse luego de la intervención. Sin embargo, los cambios por lo general son transitorios y el estado diabético suele reaparecer. Aún así, la calidad de vida mejora notablemente por el alivio del dolor. Los procedimientos que más se utilizan son la descompresión ductal y el drenaje (procedimiento de Peustow y procedimiento de Duval). En sujetos con dolor intratable puede realizarse pancreatectomía subtotal o parcial. El dolor que reaparece luego de la intervención puede obedecer a anastomosis de la estenosis, retención de cálculos que originan quistes o abscesos y hernias internas posoperatorias. Sin embargo, en todos los enfermos debe descartarse la presencia de cáncer de páncreas. Aunque la litotripsia, la disolución de los cálculos y la remoción endoscópica de cálculos a menudo son exitosas no aseguran la desaparición del dolor.

Perspectivas futuras

La PCT es una forma única de pancreatitis crónica que se observa en países tropicales. Su pronóstico mejoró sustancialmente en los últimos años de cáncer de páncreas. Aunque la litotripsia, la disolución de los cálculos y la remoción endoscópica de cálculos a menudo son exitosas no aseguran la supervivencia a los años gracias a la comprensión de la historia natural de la PC. La

investigación futura ayudará a encontrar formas de prevención; el mejor diagnóstico y tratamiento mejorarán la supervivencia y el pronóstico, concluyen los especialistas.

Autoevaluación de Lectura

¿Cuál es el síntoma de inicio más frecuente de la pancreatitis crónica tropical?

- A. Dolor abdominal.
- B. Esteatorrea.
- C. Diabetes.
- D. Todos ellos.

Respuesta Correcta

● MEJORES RESULTADOS EN EL TRATAMIENTO DE LA ASCITIS

Dundee, Reino Unido

Las complejas anomalías circulatorias del hígado con cirrosis, dificultan la realización de los tratamientos. Se debe contemplar la necesidad de trasplante hepático, a fin de ofrecer a los pacientes la posibilidad de una cura potencial.

[**Hospital Medicine** 65(1):22-26, Ene 2004]

Autores:

Sivayokan T y Dillon J

Institución/es participante/s en la investigación:

Título original:

Título en castellano:

La ascitis que aparece en la cirrosis, ocurre como resultado de la hipertensión portal. Su aparición es un marcador de daño hepático, con una mortalidad aproximada del 50% a los dos años. Los mecanismos exactos de la producción de ascitis permanecen hasta el momento poco claros y el tratamiento exitoso radica en el control precoz de los síntomas. Los tratamientos invasivos, si bien igualmente eficaces para la resolución de los síntomas, están reservados para las ascitis de tipo resistentes, debido a la asociación con las complicaciones propias de los procedimientos. Investigadores del Ninewells Hospital and Medical School, Dundee, Reino Unido, desarrollaron un estudio de revisión para la consideración de los nuevos avances terapéuticos descriptos, que incluyen la indicación de trasplante hepático. En pacientes con aparición de ascitis, en un episodio inicial, es esencial la identificación de la etiología para la determinación del tratamiento adecuado. Existen ciertos factores de riesgo como la ingesta excesiva de alcohol, transfusiones y el país de origen. En

aproximadamente el 20% de los casos la causa de la cirrosis no es de origen hepático y es debida a insuficiencia cardíaca congestiva o enfermedad maligna. El diagnóstico temprano por paracentesis, con análisis de las proteínas, glucosa, lactato dehidrogenasa, recuento de blancos y citología, son esenciales para la confirmación de la causa de la ascitis y para la identificación de peritonitis subyacente espontánea o secundaria. Entre las medidas de tratamiento el reposo en cama promueve la excreción de fluidos, si bien debe equilibrarse con los beneficios de la movilización de los pacientes. Otro aspecto de importancia es la implementación de medidas dietéticas junto a la administración de diuréticos. El uso de antagonistas de la aldosterona, como la espironolactona se indica para el tratamiento de la ascitis por su efectividad. Los autores destacaron además la importancia del control de la función renal, en particular en los pacientes con enfermedad renal preexistente. En ocasiones la ascitis es refractaria al tratamiento; si bien este evento ocurre en menos del 10% de los casos de cirrosis, requiere la consideración de técnicas invasivas. La infección del líquido de ascitis ocurre en general en los ingresos hospitalarios y el antibiótico de elección es el cefotaxime(2g/8hrs), que cubre el 95% de los microorganismos involucrados. Los autores sugirieron por la información recopilada, la indicación de profilaxis con norfloxacin 400mg/día, en la admisión hospitalaria, en sujetos con bajo contenido de proteínas en el líquido de ascitis. Los autores destacaron como resultado de la investigación, las complejas anormalidades circulatorias del hígado con cirrosis, que dificultan la realización de los tratamientos. La aparición de manifestaciones de enfermedad terminal, sugiere la necesidad de contemplar la realización de trasplante hepático, a fin de ofrecer a los pacientes la posibilidad de una cura potencial.