

ALTERACIONES DIGESTIVAS EN EL S.I.D.A.

NOMBRE: DR. JOSÉ CARLOS HERNÁNDEZ ARAGONÉS.

MEDICINA INTERNA.

PROFESOR AUXILIAR DE MEDICINA INTERNA.

VICEDECANO DOCENTE DE LA FCM: COMANDANTE MANUEL FAJARDO
CUBA.

DIR. ELECTRÓNICA: josecar@infomed.sld.cu

DIR PARTICULAR: CALLE 136-A NO 23904 BAUTA HABANA. CUBA

TELÉFONO: 047372218.

TÍTULO: ALTERACIONES DIGESTIVAS EN EL SIDA.

INTRODUCCIÓN:

El SIDA es un trastorno de la inmunidad mediada por células, caracterizado por infecciones oportunistas, neoplasias malignas, disfunción neurológica y una variedad de otros síndromes. El SIDA es la manifestación más grave de una gama de trastornos relacionados con el VIH . El riesgo de que un individuo infectado por el VIH y no tratado desarrolle SIDA, se estima en el 1-2%/año durante los primeros años después del contagio, y alrededor del 5%/año, más adelante. El riesgo acumulativo oscila alrededor del 50% durante la primera década. Casi todas las personas VIH-positivas no tratadas acaban por desarrollar SIDA. Es posible que todavía no conozcamos algunas secuelas a largo plazo de la infección por VIH (p. ej., otras neoplasias malignas y enfermedades neurológicas crónicas).^{1,3}

Las complicaciones gastrointestinales ocurren entre el 50 a 90% de los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV), y la diarrea es la manifestación clínica más frecuente (60-90% de los casos). El 30-70% de los pacientes infectados por el HIV desarrolla diarrea crónica en algún momento de su evolución (la incidencia acumulada de diarrea puede llegar hasta el 90% en África y en algunos países como Haití). La inmunidad de la mucosa intestinal se halla disminuida en estos pacientes. Las alteraciones de los linfocitos T-colaboradores y T-supresores contenidos en la lámina propia son similares a las que se pueden observar en la sangre periférica, provocando una disminución de la secreción de IgA que comporta una mayor capacidad de los microorganismos de adherirse a la mucosa intestinal. Además, suele ocurrir una disminución de la acidez gástrica que provoca un aumento de la colonización bacteriana, así como una neuropatía del sistema nervioso autónomo y alteraciones de la motilidad intestinal que dificultan el aclaramiento de los patógenos intestinales a través de las heces. La diarrea se acompaña a menudo de deficiencias nutricionales, pérdida de peso y dolor abdominal. En la mayoría de los casos se puede identificar el microorganismo causal (bacterias, virus o protozoos), aunque la etiología no siempre es infecciosa. Finalmente, varios medicamentos antirretrovirales (nelfinavir, ritonavir y didanosina entre otros) que se utilizan en las modernas pautas terapéuticas, pueden provocar dispepsia y diarrea como efectos secundarios.^{1,2,3.}

Las manifestaciones digestivas del SIDA son frecuente motivo de consulta de estos enfermos y por esto se ha considerado que todo profesional de la salud debe familiarizarse con ellas e identificar cuándo constituyen un peligro para la vida, pues en múltiples ocasiones hay que enfrentarlas en cualquier latitud donde se trabaje.

DESARROLLO:

En condiciones normales, el organismo humano posee suficientes mecanismos de defensa para combatir la enorme cantidad de microorganismos entéricos potencialmente patógenos ingeridos en cada comida. Los mejor conocidos como **factores humanos** son:

Flora saprofita. El 99% de la flora intestinal saprófita, situada predominantemente en el último tramo del intestino delgado y en el colon, está constituida por microorganismos anaerobios (*Bacteroides*, *Clostridium*, *Peptostreptococcus*, *Peptococcus* y muchos otros). Otras bacterias, como *E. coli*, *Proteus*, *Klebsiella* y *Enterococcus*, representan el 1% restante. Esta flora constituye un mecanismo de defensa eficaz impidiendo la colonización de bacterias enteropatógenas. En personas con escasa población bacteriana intestinal, como niños que todavía no han desarrollado la colonización entérica normal, o tras la ingesta de antibióticos por vía oral, los microorganismos enteropatógenos pueden causar infección con inóculos más pequeños. Asimismo, pueden seleccionarse otros microorganismos, como *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Clostridium* y *Candida*, que colonizan el intestino, con el riesgo de infección sistémica, sobre todo en el paciente hospitalizado e inmunodeprimido.^{1,2,3,4.}

Acidez gástrica. La mayoría de los microorganismos patógenos nunca alcanza el tracto intestinal debido a la barrera ácida gástrica. El pH gástrico normal (inferior a 4) destruye el 99,9% de las enterobacterias ingeridas en 30 min. Situaciones de hipo / aclorhidria (antiácidos, anti-H₂) o en gastrectomizados comportan un mayor riesgo de infecciones entéricas (*Salmonella*, *Shigella*) y parasitarias (*G. lamblia*). Algunos microorganismos son estables en medio ácido (rotavirus), y otros como *H. pylori* pueden alterar la acidez gástrica incrementando la susceptibilidad del individuo a otros enteropatógenos. La importancia de mantener una adecuada acidez gástrica se ha puesto de manifiesto en los pacientes tratados con anti-H₂ que tienen un mayor riesgo de colonización faríngea, traqueal y gástrica por bacilos Gram.-negativos e incluso neumonía nosocomial, que aquellos tratados con sucralfato, el cual mantiene inalterado el medio ácido gástrico.

Peristaltismo. La motilidad intestinal es un importante mecanismo para el aclaramiento de microorganismos del tracto gastrointestinal proximal. La alteración del peristaltismo causada por opiáceos, anomalías anatómicas (fístulas, divertículos...) o patologías que cursen con disminución de la motilidad (diabetes, esclerodermia...) confieren mayor facilidad para el sobrecrecimiento bacteriano. El tratamiento sintomático con opiáceos para inhibir la motilidad intestinal en el curso de una gastroenteritis aguda por *Salmonella* o *Shigella* aumenta la probabilidad de bacteriemia o fiebre prolongada

Inmunidad. En la lámina propia del intestino delgado (placas de Peyer) y colon existen células linfoides que se disponen en nódulos. Tanto la respuesta celular inmune como la producción de anticuerpos juegan un papel importante en la

protección del huésped frente a las infecciones gastrointestinales. El amplio espectro de infecciones víricas, parasitarias, bacterianas y fúngicas en pacientes con SIDA resalta la importancia de la inmunidad celular en la protección del huésped frente a estos patógenos. También la inmunidad humoral (inmunoglobulinas G, M e IgA secretora) desempeña un importante papel protector.^{1,3,4.}

Diversos componentes del moco y de las secreciones intestinales, como la lisosoma y la lactoferrina y quizás los leucocitos que exudan en la superficie de las mucosas, contribuyen a reducir la población bacteriana del colon. En el lactante un mecanismo adicional de protección es la lactoferrina no saturada en la leche materna que, al unirse al hierro, produce un efecto bacteriostático.^{3,4.}

Los posibles orígenes de las infecciones oportunistas en los pacientes con SIDA son:

A).-Reactivación de una infección latente adquirida años antes (producidas por Microorganismos intracelulares).

B).-Infección exógena “de Novo”, por ej.: por vía digestiva las infecciones por ISOSPORA belli y Criptosporidium; y por vía respiratoria la Criptococosis.

C).-Proliferación de microorganismos saprofitos de la piel y las mucosas

Factores microbianos

Tamaño del inóculo: el número de microorganismos ingeridos capaz de causar enfermedad varía considerablemente de una especie a otra. En el caso de *Shigella*, *Entamoeba* o *Giardia lamblia* son suficientes de 10 a 100 bacterias o quistes para provocar infección, mientras que se requiere la ingesta de 10^5 - 10^8 microorganismos para causar enfermedad en el caso de *Salmonella* o *Vibrio cholerae*.

Adherencia. La capacidad para causar enfermedad por parte de la mayoría de microorganismos enteropatógenos depende no solamente de su capacidad para penetrar a través de la mucosa o producir enterotoxinas o citotoxinas, sino también de su capacidad para adherirse y colonizar la mucosa. Esta propiedad ha sido bien descrita en *E. coli* enterotoxigénica, la cual debe adherirse y colonizar el epitelio intestinal previamente a la producción de la enterotoxina. Las cepas enteropatógenas y enterohemorrágicas de *E. coli* producen factores de virulencia que le permiten adherirse y destruir el borde en cepillo del epitelio intestinal. *V cholerae* se adhiere al borde en cepillo de los enterocitos del intestino delgado mediante adhesinas de superficie específicas.

Producción de toxinas. La producción de una o más exotoxinas por diversos microorganismos enteropatógenos es importante en la patogénesis de la diarrea

Las toxinas pueden estar preformadas en los alimentos o bien ser liberadas por el agente causal en la luz intestinal. Se distinguen las enterotoxinas, responsables de diarrea acuosa, actuando directamente en los mecanismos secretores de la mucosa intestinal; citotoxinas, que provocan la destrucción de las células de la mucosa intestinal, originando diarrea inflamatoria, y neurotoxinas, que actúan directamente en el sistema nervioso central o periférico. Algunas exotoxinas actúan por diferentes mecanismos; así, *Shigella dysenteriae* tipo 1, por ejemplo, produce una enterotoxina que tiene actividad enterotóxica y citotóxica. El prototipo de enterotoxina lo constituye la toxina del cólera, que promueve la secreción de líquidos mediante la estimulación de la adenilciclase (enzima localizada en la membrana basal y lateral del enterocito), que transforma el ATP en AMP cíclico. El aumento de AMP cíclico inhibe la entrada de iones sodio y cloro en las células ciliadas y estimula activamente la secreción de iones cloro y bicarbonato por parte de las células de las criptas intestinales. En consecuencia, por efecto osmótico, el agua difunde a la luz intestinal. No se producen cambios histológicos de la mucosa. Algunas cepas de *E. coli* poseen enterotoxinas lábiles, que actúan igual que las toxinas del *V. cholerae*, y otras enterotoxinas denominadas estables, las cuales mediante la activación de otra enzima, la guanilciclase, producen una reacción de fosforilación de las proteínas en el enterocito con utilización del ATP. Ello determina un aumento de la secreción de cloro inhibiéndose su absorción. Las citotoxinas bacterianas, por su parte, destruyen las células de la mucosa intestinal produciendo el síndrome disentérico, con presencia de sangre en las heces. Los microorganismos enteropatógenos que característicamente producen estas citotoxinas incluyen *S. dysenteriae*, *V. parahemolyticus* y *C. difficile*. Cepas enterohemorrágicas de *E. coli*, frecuentemente del serotipo O157:H7, producen también potentes citotoxinas estrechamente relacionadas con la toxina Shiga de *S. dysenteriae* y se han denominado toxinas Shiga-like. Estas cepas de *E. coli* se han asociado con epidemias de colitis hemorrágica y síndrome hemolítico-urémico. Por último, las neurotoxinas generalmente son producidas por el microorganismo causal fuera del huésped, provocando síntomas de forma precoz poco después de la ingesta. Entre éstas cabe destacar las toxinas de *S. aureus* y *Bacillus cereus*, que actúan en el sistema nervioso central provocando vómitos.

Invasión. Los cuadros disenteriformes pueden resultar no solamente de la producción de citotoxinas, sino también de la invasión bacteriana y destrucción de las células de la mucosa intestinal. Las infecciones causadas por *Shigella* y *E. coli* enteroinvasiva, por ejemplo, están caracterizadas por la invasión de las células epiteliales de la mucosa intestinal, multiplicación intraepitelial y posterior diseminación a las células adyacentes. *Salmonella*, por otra parte, causa diarrea por invasión de la mucosa intestinal, pero generalmente no está asociada con la destrucción de enterocitos y consecuentemente con el síndrome disentérico completo. *S. typhi* y *Y. enterocolitica* pueden penetrar a través de una mucosa intestinal intacta, multiplicarse intracelularmente en las placas de Peyer y nódulos linfáticos intestinales y diseminarse posteriormente a través del torrente sanguíneo causando fiebre entérica, síndrome caracterizado por fiebre, cefalea, bradicardia relativa, dolor abdominal, esplenomegalia y leucopenia.^{1,3,4,5,12} Las principales

causas de Gastroenterocolitis en los pacientes con SIDA se agrupan de la siguiente forma:

INFECCIOSAS:

-ENTEROCOLITIS :

ENTEROBACTERIAS

- Salmonella spp.
- Shigella spp.
- Campilobacter spp.
- Aeromonas spp. y Plesiomonas spp.
- Clostridium difficile.
- Escherichia coli.
- Yersinia enterocolitica
- Vibrio parahemolyticus⁷

-MICOBACTERIAS:

- Mycobacterium tuberculosis.
- Mycobacterium avium-Intracellulare.⁸

-PROTOZOOS:

- Cryptosporidium.
- Microsporidium.
- Cyclospora spp.
- Isospora belli.
- Giardia Lamblia.
- Entamoeba Hystolytica.
- Blastomcystis hominis.

-VIRUS:

- Citomegalovirus (CMV)
- Herpes Simples.
- Astrovirus y Picornavirus.

-PROCTITIS:

- Neisseria Gonorrhoeae.
- Clamydia trachomatis.
- Herpes simplex.
- Treponema pallidum.

- NO INFECCIOSAS:

- Sarcoma de Kaposi.
- Linfoma.
- Idiopática.
- Medicamentosa.

LESIONES BUCALES:

La enfermedad gastrointestinal es una característica común de la infección por VIH y suele obedecer a una infección secundaria. La mucosa bucal además de lesionarse en el muguet , leucoplasia vellosa oral y sarcoma de Kaposi,puede mostrar Úlceras aftosas dolorosas y superficiales. La etiología de estas lesiones, que a veces producen un dolor tal que impide la ingestión de alimentos, es

desconocida. No se conoce ningún tratamiento específico, aunque según algunas publicaciones, la administración de ciclos breves de esteroides en altas dosis o talidomida, alivia el dolor de los enfermos.^{1,3,5,9,12}

LESIONES ESOFÁGICAS:

La esofagitis suele manifestarse por odinofagia y dolor retroesternal y es producida por CÁNDIDA, CMV y virus del Herpes simplex además el esófago puede afectarse por el Sarcoma de Kaposi el Linfoma de la mucosa esofágica; al igual que la bucal, la mucosa esofágica puede afectarse grandes úlceras dolorosas de etiología poco clara. Estas lesiones se asemejan a las úlceras de esofagitis por CMV, pero no responden al tratamiento antiviral y ofrecen grandes problemas para la nutrición del enfermo.^{1,2,3,4,5,9,11,12}

LESIONES DEL ESTÓMAGO:

La aclorhidria es frecuente en los enfermos con infección por VIH pero los problemas gástricos son algo raros.

El Sarcoma de Kaposi y el linfoma pueden afectar el estómago.

INTESTINO DELGADO Y GRUESO.

Las infecciones del intestino delgado y grueso constituyen los problemas gastrointestinales más representativos de los pacientes con infección por VIH.. habitualmente se manifiestan por diarreas, dolor abdominal, fiebre ocasional y, en los casos graves, adelgazamiento. Además de las infecciones secundarias específicas, los enfermos pueden sufrir un síndrome de diarreas crónicas en el que no se ha encontrado ningún agente específico, aparte del VIH; este cuadro suele conocerse como Enteropatía del SIDA o del VIH. Se trata de un trastorno clínico parecido a la Gastroenterocolitis crónica que cursa con diarreas de más de un mes de evolución. El estudio histológico del intestino delgado muestra una atrofia de bajo grado de la mucosa con una disminución de mitosis, lo que sugiere un estado de hiporregeneración. A menudo presentan un descenso o ausencia de Lactasa en el intestino delgado y Malabsorción con la consiguiente pérdida de peso.

Las lesiones del Recto son frecuentes en estos pacientes, sobre todo las úlceras y erosiones perirrectales secundarias a una reactivación del virus del Herpes simplex, pueden ser totalmente atípicas, sin ninguna vesícula, pero responden bien al tratamiento con Aciclovir. Las demás lesiones rectales comprenden el condiloma acuminado, el Sarcoma de Kaposi y la neoplasia intraepitelial.

Infecciones invasivas: Cuando el agente causal tiene capacidad invasiva el período de incubación y la duración de la enfermedad suelen ser superiores a los de las gastroenteritis originadas por toxinas. Es frecuente la fiebre, en ocasiones elevada y acompañada de escalofríos. El dolor abdominal presenta características cólicas y a menudo existe tenesmo rectal. Las heces suelen ser menos voluminosas y pueden tener sangre macroscópica o microscópica, polimorfo nucleares y/o moco. El hemograma suele ser séptico con leucocitosis y/o desviación a la izquierda. El cuadro clínico más característico es el de la disentería aguda causado por alguno de los siguientes microorganismos: *Shigella*, *Salmonella*, *Campylobacter*, *E. coli* invasiva, *Yersinia enterocolitica*, *Vibrio parahemolyticus* o por parásitos como *E. Hystolytica*. El período de incubación

varía entre 6 h a varios días. En el caso de la *Salmonella* el cuadro de enterocolitis puede acompañarse de bacteriemia que con una frecuencia variable (5-40%) puede producir complicaciones sépticas metastásicas graves. La edad inferior a 1 año y superior a 50 años y la presencia de inmunodepresión son los factores de riesgo más importantes de la bacteriemia. Algunos microorganismos producen manifestaciones clínicas extraintestinales, como *Yersinia enterocolitica* y, con menor frecuencia, *Shigella*, *Salmonella* y *Campylobacter*. Las más frecuentes son poliartritis migratoria, síndrome de Reiter y eritema nudoso. Recientemente se ha reconocido al síndrome de Guillain-Barre como complicación frecuente en el curso de la infección por *Campylobacter*. *Yersinia enterocolitica* es causa ocasional de adenitis mesentérica con dolor en la fosa ilíaca derecha y puede simular clínicamente una apendicitis aguda. Otras complicaciones descritas incluyen el síndrome urémico hemolítico en niños en el curso de una gastroenteritis por *Shigella* o por *E. coli* enterohemorrágica, y la aparición de abscesos hepáticos, y con menor frecuencia en piel, diafragma, pulmón y pericardio, en el curso de una colitis amibiana.^{11,12.}

Otros microorganismos con capacidad invasiva pueden ocasionar cuadros clínicos graves, como es el caso de la enterocolitis necrosante del niño (*E. coli*, otras bacterias, hongos y virus) y del adulto (*C. perfringens*). Suele afectar a recién nacidos de bajo peso, prematuros o con antecedentes de exsanguinotransfusión. La clínica se caracteriza por vómitos, distensión abdominal y diarrea sanguinolenta. Puede complicarse con perforación intestinal y shock séptico. La mortalidad se acerca al 70%. En los adultos cursa con anorexia, vómitos, dolor abdominal, diarrea con sangre, toxemia y shock. Puede complicarse y ocasionar íleo paralítico, perforación intestinal y peritonitis. La mortalidad sigue siendo considerable, alrededor del 40%. Algunos de los pacientes que sobreviven presentan estenosis u obstrucción intestinal y fístulas secundarias. *E. coli* enterohemorrágica provoca diarrea con sangre como consecuencia de una verocitotoxina. Esta colitis hemorrágica cursa frecuentemente sin fiebre, puede ser epidémica (contaminación de la cadena de alimentos) y la presencia de sangre en heces sin apenas leucocitos debe sugerir esta posibilidad.

La listeriosis se reconoce cada vez con mayor frecuencia como causa de diarrea infecciosa. Puede ocurrir de forma epidémica por consumo de alimentos contaminados. Los más frecuentes son la leche cruda y pasteurizada, el queso y ensaladas vegetales. Se presenta usualmente como enfermedad sistémica asociada a bacteriemia precedida de diarrea. La siembra hematógena de meninge o válvula cardíaca y la propensión a afectar al paciente inmunodeprimido explican en parte las tasas de mortalidad de alrededor del 20% en algunas series, por lo que constituye el agente patógeno transmitido por los alimentos que causa una mayor mortalidad.^{2,3,5,10.}

LESIONES HEPATOBILIARES:

Los enfermos con infección por VIH muestran diferentes formas de enfermedad hepatobiliar. La estenosis papilar y las colangitis esclerosantes se han descrito en el contexto de la Criptosporidiosis, infección por CMV y el Sarcoma de Kaposi. La enfermedad hepática puede adoptar la forma de lesión hepatocelular por los virus de las hepatitis, lesión granulomatosa por micobacterias u hongos o masas hepáticas secundarias a abscesos tuberculosos o peliosis hepática. También se ha descrito una infiltración grasa y se ha propuesto su relación con el tratamiento con nucleótidos en algunos enfermos.^{1,2,5,6.}

LESIONES PANCREÁTICAS:

La enfermedad pancreática suele ocurrir por toxicidad medicamentosa, especialmente con la pentamidina y los didesoxinucleósidos. Hasta un 50% de los enfermos muestran datos bioquímicos de lesión pancreática y, a menudo, se aprecian signos de infección pancreática por CMV y MAC en las Necropsias. Menos del 5% de los pacientes muestran signos de pancreatitis clínica no relacionada con toxicidad farmacológica.^{1,3,10}

CONCLUSIONES:

- 1.-Se destaca la importancia de las manifestaciones digestivas en el SIDA por su alta frecuencia. Se presentan en más de la mitad de los enfermos y hay estadísticas que acercan estas cifras al 90%.
- 2.-La diarrea es la forma más frecuente de afectación del Sistema digestivo en el SIDA (90%) y trae como consecuencia la desnutrición y muchas otras de las afectaciones sistémicas.
- 3.-Existe una confluencia de factores humanos y de los agentes biológicos que repercuten, de no ser tratados, en el comportamiento a corto plazo de la integridad de estos pacientes.
- 4.-Se revisa la clasificación de los agentes etiológicos que producen afectaciones digestivas.
- 5.-Se señala que cuando el agente causal tiene capacidad invasiva, el periodo de incubación y la duración de la enfermedad suelen ser superiores a las gastroenteritis producidas por toxinas.
- 6.-Esta revisión sirvió para organizar las manifestaciones clínicas localizadas en los distintos segmentos del Sistema digestivo y señalar los cuadros más frecuentes.
- 7.-Se conoce que la participación del hígado y el páncreas se debe, con mayor frecuencia, al uso de medicamentos específicos y/o a los agentes que se usan para controlar las enfermedades oportunistas.

BIBLIOGRAFÍA:

1.-Farreras-Rozman. Síndrome de Inmunodeficiencia humana. Medicina Interna. Madrid. Ed. Hartcourt.2000.

2.-Farreras.Rozman. Medicina interna. Mecanismos de defensa del Huésped en Gastroenterocolitis aguda . Madrid. ED Harcourt.2000.

3.-El Manual Merck. Medicina. Madrid. Edición del centenario. ED Harcourt..2000.

4.-Harrison.Principios de Medicina Interna.La enfermedad Gastrointestinal.Madrid. McGraw-Hill. Interamericana de España. 14ed. 2001

5.-Cecil. Tratado de Medicina Interna.XX ED. Editorial de Ciencias Médicas.Ciudad de la Habana.1999.

6.-González-Lahoz,J.M.yVerdego Ortiz,J.Infecciones víricas en pacientes VIH positivos. Medicine 1998;7(83):3883-3884.

7.-Bouza Santiago, E. y Muñoz García de Paredes,P.Infecciones causadas por bacterias en pacientes infectados por el virus de la Inmunodeficiencia humana. Medicine1998; 7(83):3889-3894.

8.-Barena-Etxaburu,J y Santamaría Jáuregui,J.M. Enfermedades causadas por Micobacterias. Medicine 1998; 7(83) 3895-3899.

9.-Losa García, J.E. et als. Micosis en la infección por VIH. Medicine 1998 7(83):3900-3907.

10.-Bixquert, M. Y Gonzalvo, JM. Diarrea del paciente con SIDA.. Rev. Med. Dom.1999; 60 (3):238-246.

11.-USPHS/IDSA Guidelines for the Prevention of Opportunistic Infections in Persons Infected with Human Immunodeficiency Virus. 2001.

12.-Sánchez Romero, M^a, Bouza Santiago, E y Muñoz García de Paredes, P. SIDA. Infecciones Bacterianas y Parasitosis.Medicine 2002;8(73):3933-3940.