

PUNTO DE VISTA

Pseudo-obstrucción intestinal crónica

M. T. Muñoz y J. A. Solís Herruzo

Servicio de Medicina de Aparato Digestivo. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

RESUMEN

El síndrome de pseudo-obstrucción intestinal crónica se caracteriza por la presencia de cuadros clínicos recidivantes que simulan una obstrucción intestinal pero en ausencia de proceso obstructivo anatómico. Es poco frecuente pero determina una alta morbilidad. Se origina como consecuencia de una alteración de la motilidad intestinal que no puede hacer progresar su contenido debido a la afectación de su componente muscular, neurológico o de ambos. Son más frecuentes los casos secundarios a un proceso sistémico pero cada vez se describen más cuadros debidos a la afectación primaria de dichos componentes. El desarrollo de técnicas manométricas e histológicas más específicas ha permitido aclarar la patogenia de algunos de estos síndromes, entre los que se incluyen las manifestaciones paraneoplásicas y las enfermedades mitocondriales. La expresión clínica es variable y depende de la causa y de la localización y extensión de la afectación. El diagnóstico de esta entidad es habitualmente difícil lo que origina que a estos pacientes se les practiquen cirugías innecesarias, se les etiquete como enfermos psiquiátricos y el diagnóstico se realice varios años después del inicio de los síntomas. El tratamiento se dirige a mejorar los síntomas y a mantener su estado nutricional mediante medidas dietético-nutricionales, fármacos y actitudes endoscópico-quirúrgicas. La complejidad de estos enfermos aconseja su seguimiento multidisciplinar.

Palabras clave: Pseudo-obstrucción intestinal crónica. Morbilidad. Motilidad intestinal.

ABSTRACT

Chronic intestinal pseudo-obstruction (CIPO) is a syndrome characterized by the presence of recurrent episodes of clinical intestinal obstruction in the absence of obstructive lesions. Although this syndrome is rare, it causes a high morbidity. It is caused by a disturbance of the intestinal motility, that results in a failure of the progression of the intestinal content. Basically, the failure of the intestinal motility is a consequence of muscular disorder, neurological disorder or both. Usually, CIPO is secondary to other systemic disease; however, in the last years, many cases of primary CIPO have been described. The use of new manometric techniques and specific histological procedures have allowed to clarify the pathogenesis of some of these entities including mitochondrial diseases and paraneoplastic syndromes. Clinical manifestations of CIPO are diverse, depending on the location and extension of the motility disorder. As the diagnosis of this disease is usually not an easy task, patients frequently undergo unnecessary surgical interventions, are diagnosed of psychiatric disorders, or the correct diagnosis is delayed several years after the first symptoms arise. The aims of the treatment are to maintain the nutritional condition and to improve symptoms using nutritional measures, drugs or, eventually, endoscopic or surgical procedures.

Key words: Chronic intestinal pseudo-obstruction. Morbidity. Intestinal motility.

Muñoz MT, Solís Herruzo JA. Pseudo-obstrucción intestinal crónica. *Rev Esp Enferm Dig* 2007; 99: 100-111.

INTRODUCCIÓN

La pseudo-obstrucción intestinal crónica (POIC) es un síndrome infrecuente y con alta morbilidad caracterizado

por cuadros clínicos recidivantes que simulan el de la obstrucción intestinal pero en ausencia de proceso obstructivo anatómico. Se produce como consecuencia de una alteración en la motilidad intestinal caracterizada por una imposibilidad para hacer progresar su contenido (1-5).

La primera descripción de este síndrome fue hecha en 1958 por Dudley (6) al no encontrar lesiones estructurales en las laparotomías realizadas a enfermos que habían sido diagnosticados clínicamente de obstrucción intestinal. En 1970 se introdujo el término de POIC (7), coincidiendo con la utilización de la nutrición venosa central,

Recibido: 16-01-07.

Aceptado: 23-01-07.

Correspondencia: M. T. Muñoz. Servicio de Medicina de Aparato Digestivo. Hospital Universitario 12 de Octubre. Ctra. de Andalucía, km. 5,400. 28041 Madrid. e-mail: tmunoz.hdoc@salud.madrid.org

que permitió la supervivencia de enfermos que no podían ser alimentados adecuadamente con nutrición enteral.

La prevalencia de la POIC se desconoce. Se estima que en EE.UU. nacen aproximadamente 100 niños cada año con POIC. En adultos, esta condición es más prevalente al incluir muchas formas de pseudo-obstrucción causadas por enfermedades sistémicas (8). Debido a la rareza de este síndrome, la mayor parte de los casos publicados corresponden a casos aislados o a series pequeñas. Sólo en los últimos años se han publicado series de pacientes suficientemente amplias para obtener algunas conclusiones (9).

El desarrollo de técnicas manométricas e histológicas más sofisticadas ha permitido aclarar la patogenia de algunos síndromes de POIC. Estos estudios han permitido conocer que la alteración, con frecuencia, no es específica del intestino delgado sino que puede afectar a todas las vísceras reguladas por el sistema nervioso autónomo y que contienen músculo liso. Por ello, algunos autores consideran que la palabra "intestinal" debería ser eliminada y que el término "pseudo-obstrucción" debería ser suficiente para describir este síndrome (8). A pesar de ello, este síndrome continúa denominándose "pseudo-obstrucción intestinal crónica".

Si bien se han realizado avances en el estudio de las alteraciones motoras gastrointestinales, con frecuencia la POIC origina frustración tanto en los médicos como en los enfermos. La dificultad para el diagnóstico correcto hace que, al menos inicialmente, sean etiquetados como pacientes funcionales o psiquiátricos o bien que se indiquen cirugías repetidas (88% de los pacientes; media: 2,96 por paciente) y con frecuencia inútiles que pueden complicar el diagnóstico. Esta dificultad origina que el diagnóstico correcto de la enfermedad se realice varios años (media 8 años) después del inicio de los síntomas (8-10).

El síndrome de POIC es probablemente la forma más grave de alteración entérica neuromuscular y debe ser diferenciado de otras alteraciones de la motilidad entérica que son más frecuentes pero menos graves como el dolor abdominal recurrente, la dispepsia funcional, el síndrome de intestino irritable y los vómitos cíclicos. Para diferenciar el primero de las restantes, el síndrome de POIC podría ser definido como una enfermedad neuromuscular entérica que precisa actuaciones especiales (nutrición enteral o parenteral), en algún momento de su evolución, para mantener un estado nutricional adecuado (11).

FISIOPATOLOGÍA

La función esencial del tubo digestivo es la incorporación al medio interno de los nutrientes, vitaminas, oligoelementos y demás principios contenidos en los alimentos ingeridos. Para lograrla, es necesario que su capacidad motora esté conservada. La peristalsis del intestino delgado y la propulsión del contenido de la luz es el resultado final de interacciones complejas entre el músculo liso y el sistema nervioso entérico. La musculatura del intestino delgado está constituida por dos capas de músculo liso,

una longitudinal externa y otra circunferencial interna que constituye el componente mecánico de la motilidad intestinal. La fuerza de la contracción de un segmento está determinada por el músculo liso pero la coordinación y control para que la peristalsis intestinal sea efectiva, está determinada principalmente por el sistema nervioso entérico. La función de este es procesar las señales sensoriales y coordinar las respuestas motoras independientes del sistema nervioso central o del autónomo extrínseco.

El sistema nervioso entérico está formado por los plexos mientérico y submucoso que constituyen el sistema autónomo intrínseco situado a lo largo de todo el tracto gastrointestinal. Está ampliamente conexionado con el sistema nervioso autónomo extrínseco (simpático y parasimpático) mediante fibras aferentes y eferentes.

El sistema nervioso autónomo está constituido por una amplia red que contiene tres categorías funcionales de neuronas: sensoriales para recibir las señales, interneuronas para procesarlas y motoras para coordinar la peristalsis. Cuando el plexo mientérico se estimula, aumenta el tono de la musculatura, la intensidad de las contracciones y la velocidad de las ondas excitatorias. La serotonina es liberada desde los mastocitos de la mucosa y activa las terminaciones nerviosas de las neuronas sensoriales para iniciar la peristalsis. Las neuronas motoras excitatorias liberan acetilcolina y sustancia P para contraer el músculo liso por detrás del bolo de alimento, mientras que las neuronas motoras inhibitorias liberan polipéptidos vasoactivos intestinales y óxido nítrico para relajarlo por delante del bolo alimentario. Esta peristalsis coordinada propulsa el bolo a lo largo del tracto gastrointestinal hasta su expulsión (4,12). Cada pocos centímetros se producen contracciones segmentarias para exponer el contenido del bolo alimentario a los enzimas digestivos y a las superficies absorbivas (4).

Las células intersticiales de Cajal son células especializadas consideradas como las células "marcapasos" del intestino porque generan las ondas lentas de despolarización de la musculatura lisa intestinal. Además actúan como intermediarias entre las neuronas intrínsecas y las células del músculo liso (8,13,14).

En resumen, la función motora depende de la contractilidad del músculo liso y de la actividad "marcapasos" generada por las células intersticiales de Cajal y ambos estrechamente sintonizados con la inervación intrínseca, esto es, el sistema nervioso entérico, y la extrínseca (simpático y parasimpático) (15).

Las alteraciones de la motilidad digestiva pueden ocurrir como resultado de una variedad de anomalías que afectan a estos elementos implicados en la fisiología de la función motora intestinal, bien aislados o en combinación unos con otros (15).

ETIOLOGÍA

El síndrome de POIC resulta como consecuencia de la alteración de uno o más de los factores que regulan la

motilidad gastrointestinal, es decir, a) el sistema nervioso entérico intrínseco y/o el extrínseco; b) las células musculares lisas; c) las células intersticiales de Cajal, que tienen un papel tanto como marcadores de la actividad eléctrica del músculo liso como de células intermediarias entre las neuronas intrínsecas y las células del músculo liso; y d) el sistema neuropéptidico (11).

Este síndrome puede aparecer a cualquier edad, incluso desde el momento del nacimiento. Aunque se han referido formas familiares con herencia autosómica dominante o recesiva, la mayor parte de los casos aparecen de forma esporádica.

Entre las causas más frecuentes de POIC del adulto están la esclerodermia y otros procesos del tejido conectivo, diabetes, enfermedades neurológicas, uso de fármacos narcóticos con propiedades anticolinérgicas, hipotiroidismo, infecciones, síndromes paraneoplásicos, amiloidosis y enteritis por radiación. Recientemente se está prestando un interés particular a las infecciones virales como causa de POIC. La infección por CMV, herpes zóster y virus de Epstein Barr, han sido asociadas con POIC adquirida, particularmente en el huésped inmunosuprimido (8,15-19).

La lista de patologías que se conoce que causan POIC continúa ampliándose y desde el punto de vista etiológico el síndrome de POIC puede ocurrir como un proceso primario, si la alteración se limita a la musculatura intestinal o al plexo nervioso entérico, o bien secundario si el trastorno gastrointestinal forma parte de un proceso sistémico (Tabla I). En la mayor parte de los niños, la POIC es esporádica o no familiar y primaria, mientras que en los adultos es más frecuentemente secundaria a una enfermedad sistémica (8).

En todos los casos, la afectación puede ser segmentaria o difusa y la duración, transitoria (fármacos, endocrinopatías) o mantenida (5,8).

Desde el punto de vista patogénico, los trastornos motores del intestino delgado pueden obedecer básicamente a dos tipos de afectación: a) muscular (miopatías); o b) nerviosa (neuropatías). Ambas alteraciones pueden coexistir (neuromiopatías) (15).

—*Miopatías viscerales*. En algunos casos se trata de lesiones del músculo liso intestinal que se producen de forma secundaria a otras enfermedades como esclerodermia, polimiositis, distrofia miotónica, distrofia muscular progresiva, amiloidosis y enfermedades autoinmunes (12,20-22).

Las miopatías familiares viscerales se clasifican en el tipo I (autosómica dominante con megaduodeno y afectación del tracto urinario); tipo II (autosómica recesiva con oftalmoplejía y neuropatía asociada con defecto mitocondrial) y tipo III (autosómica recesiva con afectación total del intestino) (4).

Las distrofias musculares, miotónica, de Duchenne y oculofaríngea son enfermedades hereditarias progresivas que afectan al músculo esquelético. Pueden ocurrir atrofia y disfunción del músculo liso en cualquier parte del tracto gastrointestinal originando POIC (4).

La esclerodermia es una enfermedad generalizada del tejido conectivo de las pequeñas arterias que tiene como

Tabla I. Clasificación pseudo-obstrucción intestinal (POIC)

1. <i>POIC primaria:</i>
— <i>Miopatías viscerales:</i>
• Familiares (tipos I, II y III)
• Esporádicas
— <i>Neuropatías viscerales:</i>
• Familiares
• Esporádicas
2. <i>POIC secundaria:</i>
— <i>Enfermedades musculares:</i>
• Enf. colágeno (esclerodermia, lupus eritematoso sistémico, dermatomiositis)
• Amiloidosis
• Distrofias musculares (miotónica, de Duchenne, oculofaríngea)
— <i>Enfermedades neurológicas:</i>
• Neuropatía diabética
• Enf. de Parkinson
• Disautonomía
• Procesos malignos de estructuras nerviosas primarios o secundarios
• Lesiones médula espinal
• Accidente vascular cerebral
• Esclerosis múltiple
• Amiloidosis
• Esclerodermia
• Síndromes paraneoplásicos
• Infecciones
• Miopatías mitocondriales
— <i>Fármacos:</i>
• Nárcóticos
• Antidepresivos
• Anticolinérgicos
• Antiparkinsonianos
• Clonidina
• Vincristina
• Fenotiazina
— <i>Enfermedades metabólicas y endocrinas:</i>
• Diabetes mellitus
• Hipo- e hipertiroidismo
• Hipoparatiroidismo
• Feocromocitoma
• Porfiria aguda intermitente
— <i>Infecciones:</i>
• Citomegalovirus
• Virus de Epstein-Barr
• Enfermedad de Chagas
• HIV
— <i>Otras:</i>
• Enteritis por radiación
• Enfermedad celiaca
• Gastroenteritis eosinofílica
• Infiltración linfoide difusa
• Diverticulosis del intestino delgado
• Síndrome de Ehlers-Danlos

consecuencia un aumento de la fibrosis de la piel y de múltiples órganos. La esclerodermia puede originar cambios inflamatorios en el intestino que originan atrofia del músculo liso. Los tramos más frecuentemente afectados son el esófago y en segundo lugar el intestino delgado. En otras enfermedades del tejido conectivo se han referi-

do casos de POIC pero con menor frecuencia que en la esclerodermia (4). En el lupus eritematoso sistémico puede existir dilatación e íleo, lo cual ha sido relacionado con una isquemia secundaria a vasculitis.

La amiloidosis se caracteriza por el depósito de amiloide en la mucosa, submucosa y músculo liso. Únicamente de forma excepcional está afectado el plexo mientérico (4,17).

El uso de narcóticos es una causa muy común de POIC reversible. Los opiáceos actúan bloqueando la contracción del músculo liso con lo que empeora la peristalsis (23).

Se han referido casos de enfermedades endocrinológicas que causan POIC. Los hallazgos histológicos en el mixedema del hipotiroidismo son la infiltración del estroma, de las fibras musculares y del plexo mientérico por proteínas mucinosas.

En otras ocasiones se trata de miopatías ocasionadas por alteraciones de la morfogénesis del intestino (presencia de capas musculares adicionales; fusión de capas musculares) (24), en otros, probablemente de alteraciones primarias de los miocitos (atrofia y pérdida de las células musculares y su sustitución por fibrosis; acumulación focal de núcleos) y, finalmente, en otros casos, por ausencia de alfa-actina en el músculo liso (24-26).

La afectación del tubo digestivo puede asociarse a afectación de la musculatura lisa de otras localizaciones como el aparato genito-urinario o el iris del ojo.

—*Neuropatías viscerales*. La agresión a la integridad funcional y/o estructural del sistema nervioso entérico juega un papel importante en la dismotilidad del intestino. Ello se debe a la alta complejidad funcional del sistema nervioso entérico que es capaz del control, independientemente de los sistemas nerviosos central y periférico, virtualmente de todas las funciones intestinales, incluyendo la motilidad.

Las neuropatías engloban procesos que pueden afectar a cualquier eslabón de la regulación nerviosa del intestino desde el plexo mientérico al sistema nervioso central. Se han referido alteraciones de la red de las células intersticiales de Cajal en pacientes con POIC consistentes en una disminución cuantitativa junto con alteraciones estructurales, lo que apoya el papel crítico jugado por estas células en la regulación de la motilidad intestinal (27,28). Las formas familiares son raras y el tipo de herencia todavía no es clara.

Las neuropatías pueden ser clasificadas en dos formas mayores: a) inflamatorias y b) degenerativas.

—*Las neuropatías inflamatorias*. Se caracterizan por un infiltrado denso de linfocitos y células plasmáticas afectando a alguno de los dos plexos mayores, aunque principalmente al plexo mientérico (ganglionitis mientérica) y axones del sistema nervioso entérico. En general, las ganglionitis mientéricas pueden ser secundarias a muchas enfermedades, incluyendo las paraneoplásicas, infecciones, neurológicas, del tejido conectivo y alteraciones inflamatorias del intestino. Algunos casos pueden ser primarios en su origen (8,15).

Una dismotilidad intestinal grave puede ser el resultado de una respuesta inmune contra una neoplasia, a menudo oculta, constituyendo un síndrome paraneoplásico. Este se debe sospechar en mayores de 40 años que debutan con un síndrome de POIC. El tumor más comúnmente asociado es el carcinoma de células pequeñas de pulmón, seguido del tumor carcinoide, cáncer de mama, de ovario, linfoma Hodgkin y mieloma múltiple. Con frecuencia, los síntomas gastrointestinales preceden al descubrimiento de la neoplasia y en ausencia de otra causa, ésta debe ser sospechada y buscada. El mecanismo patogénico de este síndrome paraneoplásico es la destrucción autoinmune de los ganglios mientéricos (5), habiéndose identificado anticuerpos anti-neuronales paraneoplásicos contra el plexo mientérico (4). Estos anticuerpos comparten un epíteto común con elementos malignos e intestinales (23) y constituyen marcadores válidos en el estudio diagnóstico de pacientes con sospecha de POIC paraneoplásica (4,8,29).

—*Las neuropatías degenerativas* no inflamatorias pueden ocurrir como resultado de noxas endógenas y/o exógenas originando lesión y pérdida de las neuronas entéricas. En estos casos, hay degeneración de las neuronas ganglionares de los plexos mientérico y submucoso sin componente inflamatorio (12,15,27,28). Las causas de esa degeneración neuronal son múltiples, entre otras, diferentes enfermedades neurodegenerativas del sistema nervioso central, incluidas las enfermedades mitocondriales. En estas últimas, existen alteraciones en las mitocondrias que alteran la fosforilación oxidativa y dan lugar a síndromes clínicos complejos en los que se incluyen manifestaciones multisistémicas (neurológicas, músculo estriado, musculatura lisa) (30).

Las alteraciones mitocondriales pueden causar POIC y la afectación multisistémica obliga a considerar que exista una enfermedad mitocondrial. Como se puede comprobar en la tabla II, en la mayoría de estas enfermedades existen manifestaciones neurológicas pero es necesario tener un alto índice de sospecha para diagnosticar de entrada una alteración mitocondrial, si los síntomas están limitados al tracto gastrointestinal (8). En ocasiones, los síntomas gastrointestinales preceden en meses o años a las restantes manifestaciones de la enfermedad mitocondrial. Las enfermedades mitocondriales que más frecuentemente cursan con manifestaciones gastrointestinales son: a) la encefalopatía neurogastrointestinal mitocondrial (MNGIE); b) el síndrome de Leigh (encefalopatía necrotizante subaguda); c) el síndrome de Kearns-Sayre (oftalmoplejía externa progresiva crónica, retinopatía pigmentaria, ataxia y bloqueo cardíaco); y d) el síndrome MELAS (encefalopatía mitocondrial, acidosis láctica y accidentes cerebrovasculares) (31-37).

Se han comunicado casos de pacientes con manifestaciones gastrointestinales por enfermedad mitocondrial que no reunían criterios diagnósticos de ninguno de los síndromes descritos (37,38).

El *síndrome de MNGIE* es el mejor conocido. Se trata de una enfermedad autosómica recesiva originada por muta-

Tabla II. Miopatías mitocondriales

1. *Mutaciones en el ADN mitocondrial:*
 - Síndrome de Kearns-Sayre: ataxia, neuropatía, ptosis, oftalmoplejía, degeneración pigmentada de la retina, cardiomiopatía, baja estatura
 - Síndrome de Pearson: anemia refractaria sideroblástica
 - Oftalmopatía progresiva externa (PEO): ptosis bilateral, oftalmoplejía, debilidad muscular
 - Encefalopatía mitocondrial con acidosis láctica y episodios de insuficiencia cerebrovascular (MELAS)
 - Epilepsia mioclónica con fibras "ragged red" (MERRF): ataxia cerebelosa, sordera y demencia
 - Ataxia, neuropatía con retinitis pigmentaria (NARP)
 - Sordera, mioclonía, epilepsia, ataxia, miopatía
 - Neuropatía hereditaria de Leber
 - Sordera sensorio neural inducida por aminoglicósidos
2. *Enfermedades por defectos genéticos que alteran la estabilidad del ADN mitocondrial:*
 - Oftalmoplejía externa progresiva autonómica dominante (Ad PEG)
 - Encefalomiopatía neuro-gastrointestinal mitocondrial (MNGIE)
 - Miopatía congénita fatal infantil con o sin síndrome de Fanconi
 - Hepatopatía fatal infantil
 - Microcefalia congénita de Amish
3. *Enfermedades por defectos en genes nucleares que codifican proteínas de los complejos enzimáticos de la CRM:*
 - Síndromes de Leigh
 - Paraganglioma hereditario
 - Hiperpotasemia y acidosis láctica
 - Ataxia, epilepsia, miopatía
4. *Enfermedades por defectos de genes que codifican proteínas relacionadas indirectamente con la oxidación fosforilativa:*
 - Ataxia de Friederich
 - Ataxia ligada al cromosoma X y anemia sideroblástica
 - Paraparesia espástica hereditaria
 - Síndrome de sordera-distonía ligado al cromosoma X
 - Atrofia óptica autonómica dominante

ciones en el gen de la timidina fosforilasa (36,39,40), lo que se traduce en tasas elevadas en plasma de timidina y deoxiuridina (41). Estos cambios tienen valor diagnóstico. Secundariamente al aumento de timidina pueden producirse alteraciones en la estabilidad del ADN mitocondrial y provocar su depleción en el músculo (40). En las fibras musculares de estos pacientes se puede detectar una deficiencia de citocromo c oxidasa. Aunque el cuadro clínico bien desarrollado incluye, además de POIC, neuropatía periférica, leucoencefalopatía y oftalmoparesia (42), en el 45 al 67% de los pacientes los primeros síntomas en aparecer son los gastrointestinales (30,32). En estos pacientes los principales cambios se observan a nivel de las neuronas entéricas que presentan cambios degenerativos y anomalías mitocondriales (33). Se ha sugerido que los cambios degenerativos pueden comprometer a las neuronas del sistema nervioso autonómico extraintestinal (38).

En el *síndrome de Leigh*, originado por mutaciones en los genes que codifican las proteínas del complejo intestinal de la cadena respiratoria mitocondrial, también apare-

cen manifestaciones intestinales. Se trata de un síndrome complejo en el que junto a la encefalomiopatía hay acidosis láctica y cardiomiopatía (34).

El *síndrome de Kearns-Sayre*, debido a mutaciones en el ADN mitocondrial, consiste en oftalmoplejía, retinopatía pigmentaria, alteraciones de la conducción cardíaca, baja estatura y aumento de proteínas en el líquido cefalorraquídeo (43).

En el *síndrome de MELAS*, que también puede cursar con POIC, hay episodios de accidentes cerebro-vasculares y acidosis láctica (44).

CLÍNICA

El espectro clínico de la POIC es muy variable y depende de la causa, de la localización y de la extensión de la afectación ya que esta puede ser segmentaria o difusa e incluso puede haber fluctuación en la intensidad de los síntomas (8,11,45). El inicio suele ser insidioso y, habitualmente, los síntomas van aumentando en intensidad y preceden al primer episodio suboclusivo durante muchos años.

Los síntomas y signos del síndrome de POIC pueden ser muy similares a los de una obstrucción mecánica intestinal. Los síntomas más frecuentes son el dolor abdominal y la distensión (80%), las náuseas y vómitos (75%), el estreñimiento (40%) y la diarrea (20%) (46). Las náuseas y los vómitos son síntomas predominantes cuando la disfunción afecta al tracto gastrointestinal alto, mientras que el dolor abdominal difuso, la distensión y el estreñimiento sugieren una afectación preferentemente distal (15).

El dolor puede ser de dos tipos diferentes. Uno de ellos está directamente relacionado con la distensión intestinal y mejora o desaparece totalmente si disminuye la distensión intestinal. Un segundo tipo es probablemente secundario al espasmo de la musculatura lisa y a la hiperalgesia visceral y es independiente de la distensión intestinal. La distensión abdominal varía desde ser muy leve hasta el equivalente a 9 meses de embarazo en los casos en que todo el intestino delgado y el colon están afectados (46,47). Los vómitos con frecuencia están constituidos por alimentos ingeridos muchas horas antes y pueden ser fecaloideos. Pueden referir "chapoteo", borborigmos y ruidos intestinales aumentados con diferente localización dependiendo de la región afectada (47).

Los pacientes con afectación predominante del intestino delgado con frecuencia desarrollan sobrecrecimiento bacteriano lo que puede conducir a esteatorrea y diarrea, mientras que la afectación colónica usualmente origina estreñimiento (46). Los pacientes con afectación de ambos tramos pueden alternar estreñimiento y diarrea. La afectación gástrica origina gastroparesia y por lo tanto plenitud postprandial, digestiones lentas y vómitos. La afectación de todas estas porciones tiene como consecuencia una disminución en la ingesta de alimentos, pérdida de peso y malnutrición, especialmente cuando se combina con mala absorción. Cuando la afectación se limita al intestino

proximal, el enfermo puede tener un peso normal ya que en este caso es posible la absorción intestinal.

La afectación del esófago puede originar disfagia, dolor torácico, regurgitación y pirosis. Esta clínica es infrecuente excepto en aquellos con POIC secundaria a esclerodermia. Las neuropatías viscerales pueden presentarse con síntomas similares a los de la achalasia o al espasmo esofágico difuso (15,47).

Los hallazgos de la exploración física también son variables. Puede existir caquexia y distensión abdominal. Puede haber chapoteo en el abdomen medio cuando la afectación es del intestino delgado y hacia el cuadrante superior izquierdo en el caso de afectación gástrica. Suele haber timpanismo a la percusión y a veces son visibles las contracciones de las asas intestinales a través de la pared abdominal.

Las manifestaciones extraintestinales proporcionan una orientación clínica sobre la causa subyacente de POIC como la esclerodermia, polimiositis y dermatomiositis.

Los pacientes con procesos leves son capaces de mantener un adecuado estado nutricional y una actividad laboral normal por lo que con frecuencia son diagnosticados durante años de síndrome de intestino irritable o de dispepsia funcional. En el extremo opuesto, los pacientes con POIC grave sufren una repercusión importante sobre su calidad de vida.

DIAGNÓSTICO

En los adultos no hay consenso diagnóstico para este raro síndrome, pero se considera que los tres criterios fundamentales para el diagnóstico de POIC son: a) la sospecha de esta entidad; b) la demostración de dilatación del intestino delgado; y c) la exclusión de una obstrucción mecánica (1,4,15) (Tabla III).

La finalidad del estudio diagnóstico es confirmar este, buscar la alteración de la motilidad en el tracto gastrointestinal y su extensión e intentar identificar la causa.

El diagnóstico es más fácil y más frecuente en los casos de POIC secundaria, ya que la enfermedad primaria suele ser conocida, aunque hay algunos casos secundarios a neoplasias en los que la atención se focaliza hacia el tracto gastrointestinal y únicamente en una fase tardía se descubre el tumor responsable.

La dificultad diagnóstica en el caso de POIC primaria origina que el diagnóstico final se establezca varios años tras el inicio de los síntomas (media 8 años). Durante ellos, la mayoría de los pacientes son sometidos a cirugías inútiles y potencialmente peligrosas (2,96 por paciente) que al no detectar patología origina el que sean catalogados como enfermos psiquiátricos (9).

El primer criterio diagnóstico –sospecha de la entidad– se obtiene fundamentalmente mediante la historia clínica y el examen físico. Puede ayudar la existencia de una historia familiar o síntomas semejantes a los del enfermo en familiares, enfermedades del tejido conectivo, amiloidosis, fármacos, etc.

Tabla III. Diagnóstico

-
1. *Sospecha:*
 - Historia clínica (valorar fármacos, enfermedades sistémicas/metabólicas)
 - Examen físico
 - Historia familiar

—Descartar potenciales causas subyacentes de POIC

—Valorar datos de malabsorción/malnutrición

 - Estudio analítico rutinario
 - Electroforesis en sangre y orina
 - Perfil tóxico
 - Estudios tiroideos
 - Tests para enfermedad celiaca
 - Alteraciones metabólicas
 - Serologías para CMV, Epstein-Barr, virus herpes, HIV, enf. Chagas
 - Anticuerpos antineuronales
 - Evaluación sistema nervioso autónomo
 - RX tórax
 - Test sobrecrecimiento bacteriano

—Si POIC secundaria: tratar causa

—Si sospecha de POIC primaria: proseguir estudio
 2. *Descartar obstrucción mecánica:*
 - RX de abdomen
 - Estudios con contraste baritado de la totalidad del tubo digestivo
 - TC con contraste oral
 - Endoscopia del tubo digestivo con biopsias
 3. *Confirmar diagnóstico:*
 - Manometría gastrointestinal (miopatía/neuropatía)
 - Valorar laparoscopia y toma de muestras:
 - Totalidad de la pared/distintos niveles
 - Microscopía óptica
 - Microscopía electrónica
 - Histoquímica
 - Enzimas titulares
 - Biopsia de músculo estriado
 - RNM cerebral

—Orientan a la localización y/o extensión:

 - Estudio isotópico vaciamiento gástrico
 - Estudio tránsito con marcadores radiopacos
 - Manometría esofágica y ano-rectal
 4. *Valoración afectación extraintestinal:*
 - Afectación urológica: ecografía reno-vesical y estudio urodinámico
 - Afectación autonómica: pruebas función autonómica
 - Afectación neurológica: EMG y TC/RNM cerebral
 - Afectación cardíaca: EKG y Holter
-

En las determinaciones analíticas se pueden observar alteraciones electrolíticas u otras secundarias a malnutrición o a malabsorción (anemia de distinta naturaleza, hipoalbuminemia, déficits vitamínicos). Los estudios hormonales tiroideos pueden excluir el hipotiroidismo. Se deben hacer determinaciones de anticuerpos para la enfermedad celiaca y exclusión de infección por citomegalovirus, virus de Epstein-Barr, virus herpes simple y rotavirus. La electroforesis proteica en sangre y orina puede poner de manifiesto la existencia de un mieloma. En pa-

cientes con síndrome paraneoplásico se pueden detectar anticuerpos antineuronales (Anti-Hu o ANNA-1) mediante técnicas de inmunofluorescencia (5). Cuando predomina la disfagia se debe realizar serología para el tripanosoma *cruzi* (enfermedad de Chagas), especialmente en personas procedentes de América Central y del Sur.

Los tests del hidrógeno espirado con glucosa, lactulosa y D-xilosa pueden ser utilizados para detectar un sobrecrecimiento bacteriano, originado por estasis en el intestino delgado (4).

En relación con el segundo criterio diagnóstico –dilatación del intestino delgado– la radiografía simple de abdomen puede mostrar signos de un íleo paralítico o bien dilatación de asas intestinales similar a la de una obstrucción mecánica (8). Se ha sugerido que la existencia radiológica de asas intestinales dilatadas con niveles hidroaéreos en ausencia de una obstrucción son datos demasiado restrictivos ya que hay pacientes que no los presentan. Por ello, los pacientes con clínica típica y cuadro grave que afecta a su vida junto con criterios manométricos y/o histológicos de POIC, deberían ser incluidos dentro del diagnóstico aunque no presentaran los cambios radiológicos referidos (8,48).

Los estudios radiológicos del tubo digestivo con contraste baritado permiten descartar la presencia de una obstrucción –tercer criterio diagnóstico– e identificar dilataciones así como el retraso en el vaciamiento de contraste.

Las exploraciones endoscópicas son complementarias a las anteriores para excluir una obstrucción. Habitualmente, las biopsias endoscópicas no aportan datos diagnósticos excepto en patologías como la amiloidosis en la que el material amiloide puede detectarse con la tinción positiva para el Rojo Congo mostrando birrefringencia bajo la luz polarizada o en la gastroenteropatía hipertrófica eosinofílica en la que hay un infiltrado eosinofílico intenso, engrosamiento de la mucosa y elongación de los villis del intestino delgado (49). Permiten, asimismo, obtener muestras para realizar cultivo viral para citomegalovirus y herpes simple para lo que se requieren medios de tinción específicos.

La tomografía computarizada (TC) abdominal y pélvica puede identificar asas intestinales dilatadas y procesos malignos abdominales. La radiografía y el TC torácico se deben realizar en fumadores con POIC para excluir un cáncer de pulmón.

Los estudios del tránsito con marcadores radiopacos pueden ser útiles para localizar el lugar de la obstrucción funcional (5,50).

Cuando existe la sospecha de este síndrome, la manometría gastrointestinal, el estudio isotópico y el estudio histopatológico de la totalidad de la pared intestinal no son absolutamente necesarios pero pueden ayudar a confirmar el diagnóstico, a determinar el pronóstico y a dirigir el tratamiento (1,5,8).

La motilidad del intestino delgado puede evaluarse utilizando la manometría antro-duodenal o del intestino delgado. Los estudios manométricos proporcionan informa-

ción sobre las posibles etiologías ya que presentan diferentes patrones en la alteración de la motilidad según se trate de una miopatía o de una neuropatía. Si esta es miopática, las contracciones son de baja amplitud y coordinadas, mientras que si tienen un origen neuropático, las ondas son de amplitud normal, incoordinadas y no peristálticas. Sin embargo, se han documentado formas mixtas en las que los pacientes con afectación neurógena muestran atonía visceral (8).

La manometría gastrointestinal puede ser asimismo de gran utilidad ya que puede orientar sobre si una cirugía o endoscopia resectivas o de descarga pueden ser beneficiosas. Si existe una alteración de la motilidad generalizada en pacientes que están siendo valorados para una colectomía, porque en ellos el síntoma predominante es un estreñimiento intratable, la eliminación del colon o la creación de una ileostomía, probablemente no suprimirá los síntomas.

Sin embargo, los criterios diagnósticos basados en esta técnica son problemáticos debido a que no hay técnicas uniformes para estos estudios especializados y no hay consenso de cuándo y cómo se debería realizar ya que el papel de esta técnica en un paciente con POIC e intestino delgado dilatado todavía no está clara. En presencia de enfermedad grave y de larga evolución con dilatación intestinal, los hallazgos de la manometría pueden no ser específicos por no detectar actividad contráctil (5). Por todo ello, el diagnóstico de POIC no se debería basar únicamente en la manometría del intestino delgado (4). Además, la manometría gastrointestinal todavía no está disponible en muchos centros y, por lo tanto, el diagnóstico debe –y habitualmente puede– hacerse sin ella (47).

La manometría puede diferenciar, aunque no siempre, la POIC de la obstrucción mecánica (47). Se ha documentado que la mayoría de estos pacientes sufren una o varias laparotomías antes de que se llegue al diagnóstico. Por ello, es posible que pacientes con clínica, radiología y datos histológicos de POIC desarrollen una obstrucción intestinal mecánica debido a las adherencias (pseudo-pseudo-obstrucción) (51). Ello constituye un problema difícil de resolver, ya que se debe indicar tratamiento quirúrgico para retirarlas. En el seguimiento de estos pacientes esta técnica puede ser de interés ya que se cree que la presencia de contracciones prolongadas de alta amplitud representa una forma de patrón obstructivo que ayudaría en el diagnóstico diferencial (48,51,52).

La manometría esofágica y la ano-rectal son útiles para identificar otros segmentos intestinales afectados. Aproximadamente el 75% de las personas que tienen POIC primaria tienen aperistalsis esofágica. Aquellos con miopatía visceral tienden a tener ondas simultáneas de baja amplitud. En la esclerodermia se producen ondas peristálticas de baja amplitud o bien ausencia de contracciones, presión esfinteriana esofágica muy baja, si la hay, y reflujo gastroesofágico. La neuropatía visceral puede simular una achalasia o un espasmo esofágico difuso (47). La manometría colónica únicamente se ha utilizado en niños (53,54).

Los estudios del tránsito con radioisótopos tienen su principal aplicación en la valoración del vaciamiento gástrico. Se considera el test internacional estándar para definir la gastroparesia y se realiza administrando una comida baja en grasa marcada con Tc99. Un estudio anormal se define por más del 60% de la retención gástrica tras 2 horas o por más del 10% tras 4 horas (55). Se han descrito estudios del tránsito intestinal con líquidos marcados con Tc99 o con Indio131 a través del intestino delgado, sin embargo, estas técnicas están disponibles únicamente en unos pocos centros de referencia (4).

Las biopsias de la totalidad del espesor de la pared o bien el estudio histológico de la pieza reseca, en especial en pacientes con síntomas refractarios, permiten el estudio muscular y nervioso mediante tinciones específicas, aunque con ellas no es posible establecer si la alteración morfológica es primaria o secundaria debido a la ausencia de controles de tejido, localización y edad específicos (8). Las muestras deben tomarse a distintos niveles para evaluar la extensión del proceso ya que con frecuencia la afectación es segmentaria (8,49). Dado que tras la cirugía pueden desarrollarse adherencias que pueden originar una obstrucción mecánica, el tratamiento quirúrgico debe realizarse únicamente si ello es imprescindible. Por este motivo se debe valorar el hacer las tomas mediante laparoscopia (56).

Las muestras deben ser divididas para enviar una parte de ellas para el estudio microscópico rutinario (formol), otra parte para microscopía electrónica (glutaraldehído) y una tercera para inmunohistoquímica y enzimas tisulares (nitrógeno líquido). La microscopía electrónica y/o la inmunorreactividad para CD 117 (c-kit) se emplea en el reconocimiento de las células intersticiales de Cajal, para valorar las alteraciones en su distribución y principalmente, para identificar su descenso en número y sus alteraciones estructurales (5-14).

La tinción con tricrómico puede demostrar la fibrosis y atrofia de las capas del músculo liso en la esclerodermia. Las secciones longitudinales han de teñirse con la tinción de plata de Smith para demostrar el plexo mientérico. En la "neuropatía visceral idiopática", al igual que en la enfermedad de Hirschprung, puede haber agangliosis de la mucosa y del plexo mientérico. En adultos, una infiltración de linfocitos y de células plasmáticas confinada al plexo mientérico con degeneración neuronal, debería sugerir una neuropatía inflamatoria. Esta infiltración no es específica y puede ser secundaria a múltiples causas de POIC, tales como el síndrome paraneoplásico, esclerodermia, infecciones parasitarias y en la ganglionitis mientérica idiopática. La tinción inmunohistoquímica para la expresión c-kit puede detectar anomalías en las células intersticiales de Cajal (4,14). Los estudios inmunohistopatológicos muestran un infiltrado inmune compuesto predominantemente por linfocitos CD4+ (*T helper*) y CD8+ (*T supresor*) que pueden ser identificados tanto en las formas primarias como en las secundarias de ganglionitis mientérica (15).

Las miopatías viscerales carecen de una histología característica (15,26) pero se han descrito diversos patrones. En algunos casos, la estructura histológica por microscopía electrónica de las capas musculares es normal, sin embargo, el estudio por microscopía electrónica revela alteraciones estructurales diversas. Los tipos histológicos más llamativos incluyen: a) intensa fibrosis y desaparición de las células musculares, preferentemente de las pertenecientes a las capas circulares; b) miocitos con degeneración nuclear y otros con ausencia nuclear; c) organización anormal de las capas musculares con inclusión de capas musculares accesorias o fusión de todas las capas en una sola; y d) miositis. Este último tipo, en el que las capas musculares están infiltradas por células inflamatorias, tienen un origen probablemente autoinmune, mientras que los dos primeros son consecuencia de alteraciones intrínsecas de los miocitos o de sus relaciones con la matriz extracelular (24,25). Por otro lado, en estas miopatías, puede detectarse una expresión disminuida de alfa-actina. Su significación no está clara y podría tratarse de una alteración del desarrollo limitada a la pared intestinal. Para algunos autores, representa un indicador útil de POIC, al menos en los casos de ausencia de otras alteraciones estructurales (57).

Estas muestras permiten, además, la realización de estudios para valorar la presencia de alteraciones mitocondriales (cadena respiratoria mitocondrial y ADN mitocondrial). Las miopatías mitocondriales constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades que resultan de la alteración estructural, bioquímica o genética de la mitocondria y deben sospecharse cuando se asocian síntomas neuromusculares gastrointestinales y síntomas no neuromusculares, reflejando la ubicuidad de las mitocondrias. El estudio del ADN mitocondrial del músculo esquelético confirma la presencia de una miopatía mitocondrial y la valoración de la actividad de la cadena respiratoria mitocondrial (5,58-60).

El síndrome mejor documentado es el conocido como encefalopatía neurogastrointestinal (MNGIE) que es una enfermedad originada por mutaciones en el gen que codifica la timidina fosforilasa (36,39,40). En estos pacientes los principales cambios se observan a nivel de las neuronas entéricas que presentan cambios degenerativos y anomalías mitocondriales (33). Se ha sugerido que los cambios degenerativos pudieran comprometer a las neuronas del sistema nervioso autónomo extraintestinal (38). En las fibras musculares de estos pacientes se detecta un defecto en la citocromo c oxidasa indicativo de miopatía mitocondrial. Sin embargo, muchos de estos casos carecen de anomalías en las proteínas codificadas por el ADN mitocondrial, ya que las proteínas mitocondriales están codificadas tanto por genes mitocondriales como por genes cromosómicos (8,58). Este síndrome puede ser confirmado mediante el hallazgo en plasma de concentraciones elevadas de timidina y deoxiuridina (41). Sin embargo, la ausencia de leucoencefalopatía en la resonancia nuclear magnética cerebral y la normalidad de las cifras de timidina y deoxiuridina lo hacen improbable.

El no reunir los criterios diagnósticos de ninguno de los síndromes descritos no excluye este origen, ya que se han comunicado casos de pacientes con manifestaciones gastrointestinales por enfermedad mitocondrial que no los reunían (37,38).

En el futuro, la mejor preservación de los tejidos así como estudios rutinarios con técnicas especiales tales como la microscopía electrónica, tinciones inmunohistoquímicas para elementos contráctiles específicos, tinciones más refinadas para elementos neurológicos y estudios de hibridación *in situ* para anomalías específicas, disminuirán el número de falsos negativos en el examen histológico. Dichos falsos negativos en los que la histología es aparentemente normal pueden deberse a que no existe afectación en esa zona si se trata de un proceso de distribución parcheada o bien a que las alteraciones no se evidencian con los medios que se han utilizado o de los que se dispone.

Finalmente, si existen síntomas urológicos se debe hacer el estudio oportuno. Si se sospechan lesiones neurológicas e incluso si estas no se sospechan pero el cuadro no está filiado, se debe hacer evaluación del sistema nervioso autónomo así como descartar lesiones cerebrales o de la médula mediante escáner y/o resonancia nuclear.

TRATAMIENTO

Tras establecer un diagnóstico clínico correcto, excluir una obstrucción mecánica, diferenciar las formas primarias de las secundarias y valorar la extensión de la afectación, el manejo del enfermo con síndrome de POIC consiste en desarrollar un plan de tratamiento de acuerdo con los síntomas y el estado nutricional. Debido a la complejidad del síndrome, es necesario un seguimiento multidisciplinar de estos enfermos por parte de gastroenterólogos, cirujanos, unidad del dolor, reumatólogos, nutricionistas y personal de atención domiciliaria (23,61,62).

En los casos de POIC secundaria se debe tratar la enfermedad primaria subyacente que en algunos casos conseguirá la resolución del proceso gastrointestinal. El síndrome de POIC primaria es tan heterogéneo que existe un amplio rango de respuestas a distintos tratamientos. Los casos de naturaleza inflamatoria o autoinmune pueden responder al tratamiento corticoideo. Los originados por una viriasis, en teoría, pueden responder al tratamiento específico pero no se dispone de datos clínicos. El tratamiento de la POIC se dirige a mejorar los síntomas y a mantener una adecuada nutrición (1,8) (Tabla IV).

En los brotes agudos, el enfermo puede precisar ingreso hospitalario si la clínica se prolonga. Durante él se debe descartar una obstrucción mecánica si se le han practicado laparotomías previas. El tratamiento es similar al de la obstrucción mecánica: dieta absoluta, aspiración naso-gástrica o naso-yeyunal, sonda rectal si se cree que puede beneficiarle y medicación analgésica no opioide, además de fármacos procinéticos (eritromicina 500 mg i.v./6-8 horas o metoclopramida 10 mg i.v./6 horas).

En las fases de remisión, si es posible, se debe hacer una alimentación oral. Las ingestas de cantidades menores de alimentos y más frecuentes, en número de 6-8/día, pobres en grasa y fibra, suelen ser mejor toleradas. Se deben evitar alimentos que generen gas y aquellas conductas asociadas con la deglución de aire como masticar chicle o tomar bebidas con paja. Se deben corregir las alteraciones electrolíticas y los déficits vitamínicos mediante la administración de suplementos orales de hierro, calcio, ácido fólico, vitaminas A, D y K así como de vitamina B₁₂ i.m.

Para mejorar su estado nutricional se pueden asociar suplementos nutricionales líquidos durante periodos variables. Los casos graves pueden requerir la administración de nutrición enteral a través de sonda. Puede hacerse durante la noche para administrar las calorías necesarias y facilitar la vida al paciente (4).

La nutrición parenteral –hospitalaria o domiciliaria– debe reservarse para los episodios graves de exacerbación o para cuando no sea posible administrar ningún tipo de nutrición enteral por intolerancia. Ello se debe a sus posibles complicaciones, como infecciones relacionadas con el catéter, hepatotoxicidad, esteatosis, colestasis y cirrosis. Las alteraciones enzimáticas y de la bilirrubina no se correlacionan con la gravedad de la lesión histológica (4,63,64).

Se deben evitar los fármacos que puedan interferir con el peristaltismo y la función propulsiva como los opiáceos, los antidepresivos tricíclicos y los anticolinérgicos.

Por lo que respecta al tratamiento farmacológico, el deficiente conocimiento sobre la fisiopatología de este síndrome impide realizar un tratamiento dirigido hacia la co-

Tabla IV. Tratamiento

–Secundaria: causa

–Mantenimiento:

- Ingestas pequeñas, en mayor número, pobres en grasa y fibra
- Cinitaprida/Domperidona/Metoclopramida (periodos cortos)
- Octreótido
- Tegaserod/Misoprostol
- Suplementos vitamínicos/suplementos nutricionales
- Si diarrea: ciclos de antibióticos para sobrecrecimiento bacteriano
- Si dolor: analgésicos no opioides
- Valorar antiseoretos
- Nutrición enteral
- Nutrición parenteral total
- Valorar estomas de derivación o de nutrición (endoscópicos/quirúrgicos)
- Resección segmentos afectados (cirugía/laparoscopia)
- Trasplante intestinal
- Apoyo psicológico/Tratamiento psiquiátrico

–Exacerbaciones agudas:

- Dieta absoluta
- Sueroperapia/Nutrición parenteral
- Eritromicina i. v./Metoclopramida i. v.
- Valorar sonda nasogástrica y rectal
- Descartar obstrucción mecánica sobreañadida: tratamiento quirúrgico

rección del trastorno desencadenante. La mayoría de los tratamientos utilizados se dirigen a aliviar la sintomatología o a mejorar el peristaltismo de manera inespecífica.

Para los pacientes con náuseas y vómitos se utilizan los antieméticos convencionales como la metoclopramida o la domperidona. Los efectos extrapiramidales de la primera hacen que no puedan administrarse dosis altas de la misma. La segunda tiene la ventaja de no atravesar la barrera hematoencefálica por lo que es posible su administración en tratamientos prolongados. Asimismo, pueden utilizarse antagonistas de los receptores 5-HT₃ de la serotonina como ondasetrón en diversas vías de administración dependiendo de la tolerancia (4).

En los casos en los que predomina el dolor abdominal se administran analgésicos, evitando tanto los opiáceos como los AINE, estos últimos por la posibilidad de provocar complicaciones ulcerosas tanto gástricas como entéricas. La mejor comprensión de las alteraciones fisiopatológicas responsables de algunas enfermedades funcionales del tubo digestivo, ha permitido descubrir posibles agentes terapéuticos para el tratamiento del dolor tanto a nivel del sistema nervioso central como del periférico. Entre ellos se encuentran los antagonistas de la colecistoquina, los agonistas y antagonistas de la serotonina y los análogos de la somatostatina y de los cannabinoides. En determinados casos, se puede valorar la utilización de medicamentos que actúan a nivel central como la gabapentina o los antidepresivos tricíclicos (5,65,66).

En los pacientes graves, en aquellos con náuseas o vómitos y por supuesto en la esclerodermia en la que con frecuencia los pacientes tienen clínica de reflujo gastroesofágico, está indicada la utilización de antisecretores como protectores de la mucosa gastroesofágica (1,8).

El sobrecrecimiento bacteriano es el principal causante de malabsorción y de diarrea en la POIC y, en caso de confirmarse, se debe poner tratamiento antibiótico. En los casos recurrentes se deben realizar ciclos periódicos de tratamiento antibiótico de forma cíclica de 7-10 días v.o. cada mes con la finalidad de evitar resistencias, como ciprofloxacino 250-500 mg/12 horas; rifaximina 400 mg/8 horas; metronidazol 250 mg/8 horas; amoxicilina-clavulánico 500 mg/8 horas o doxiciclina 100 mg/12 horas, entre otros (1,23,47,67).

El tratamiento médico de la dismotilidad se basa en el uso de procinéticos. Los agonistas 5-HT₄ como la cisaprida actúan facilitando la liberación de acetilcolina en el sistema nervioso entérico y, por lo tanto, estimulando la función deficiente de la musculatura lisa. Este fármaco se ha retirado debido a sus efectos adversos sobre el ritmo cardíaco y en su lugar puede utilizarse la cinitaprida, una molécula de similares características pero sin efectos cardíacos. Sin embargo, si el defecto muscular funcional es grave o cuando la actividad neuronal está muy descoordinada, el efecto que se logra con estos fármacos es escaso. En esta situación clínica, el uso de otros tratamientos como la eritromicina, el octreótido, tegaserod o misoprostol han resultado beneficiosos en casos aislados pero

su utilidad no ha sido probada adecuadamente (1,68). La eritromicina es un agonista de la motilina y es un potente procinético gástrico. Sin embargo, su eficacia en la POIC es limitada debido al desarrollo de tolerancia si se utiliza de forma prolongada. El octreótido, un análogo de la somatostatina, en dosis pequeñas de 50-100 µg vía subcutánea por la noche, puede producir mejoría clínica, sobre todo en enfermos con esclerodermia (4). El tegaserod es un procinético con un mecanismo de acción similar a la cisaprida pero sin efectos secundarios cardíacos. Se está utilizando en el síndrome de intestino irritable con predominio del estreñimiento por lo que puede ser útil en pacientes con afectación colónica en dosis de 2-6 mg/12 horas v.o. (5). El misoprostol es un análogo sintético de la prostaglandina E que estimula la motilidad intestinal y que se ha utilizado en pacientes con POIC con estreñimiento refractario (69).

En los pacientes más graves pueden llegar a ser necesarios tratamientos paliativos tanto endoscópicos como quirúrgicos. La realización de yeyunostomías, ilostomías o cecostomías de descarga facilitan el tránsito del contenido intestinal y disminuyen la distensión y los vómitos en pacientes que tienen nutrición parenteral o sin ella (70). Dependiendo de la localización de la afectación, estos estomas pueden utilizarse para la nutrición del paciente. Si este tolera una alimentación naso-yeyunal, se puede valorar su administración a través de enterostomía. La gastrostomía percutánea en general no es útil con esta última finalidad debido a que los pacientes suelen tener una gastroparesia importante.

El tratamiento quirúrgico –laparoscópico o abierto– debe evitarse con el fin de no producir adherencias ya que estas pueden originar posteriormente cuadros obstructivos mecánicos que compliquen o agraven el cuadro. Debe reservarse para casos seleccionados o graves y refractarios al tratamiento médico siendo posible una gran variedad de intervenciones como resecciones o técnicas de *by-pass*. Debe indicarse, asimismo, cuando exista alta sospecha de obstrucción mecánica por la causa referida u otras complicaciones agudas como perforación, vólvulos o herniación intestinal (47,71). Durante la intervención se deben tomar las muestras de la totalidad de la pared.

En general, se aconseja realizar previamente un estudio fisiológico detallado estableciendo la carga de nutrientes que el intestino delgado es capaz de tolerar. Para lograr esto último se suele colocar una sonda naso-yeyunal y se administra a través de ella y a dosis crecientes, una fórmula enteral semielemental y, preferiblemente isosmolar.

La colectomía se encuentra justificada en los casos de grave disfunción del colon, si bien no resulta infrecuente que la dismotilidad del resto del tubo digestivo se ponga de manifiesto tras la resección (69,72).

El trasplante intestinal es la última posibilidad de tratamiento. Se debe indicar en pacientes con fracaso de la nutrición parenteral, sepsis repetidas, pérdida de acceso vascular o hepatotoxicidad asociada a la nutrición paren-

teral. Se debe considerar únicamente cuando el resto de las opciones han fallado ya que a pesar de los avances realizados en la técnica, todavía existe una morbi-mortalidad alta inherente al procedimiento y a la inmunosupresión prolongada. Además, el trasplante intestinal en la POIC es más problemático que en otras causas de insuficiencia intestinal debido a la frecuente afectación de esófago y estómago y a la asociación con alteraciones del tracto urinario (73,74).

La electroestimulación mediante la colocación de electrodos en el antro gástrico conectados a un neuroestimulador implantado externamente o de forma subcutánea, se ha utilizado en la gastroparesia con resultados discordantes. Ello sería más problemático en el intestino delgado fundamentalmente por su longitud. No existen publicaciones al respecto (5,75).

Finalmente, debido a la repercusión que esta enfermedad tiene en la vida de estos enfermos, con frecuencia precisan apoyo psicológico y tratamiento psiquiátrico.

PRONÓSTICO

La historia natural de la POIC secundaria depende de la causa subyacente. Los pacientes con esclerodermia habitualmente mueren como consecuencia de complicaciones renales, cardíacas o digestivas. Los pacientes con carcinoma de células pequeñas de pulmón en general mueren dentro del año del inicio de las manifestaciones gastrointestinales. Los pacientes con otras formas de miopatía o de neuropatía viscerales pueden vivir durante periodos prolongados si se continúa manteniendo su nutrición y no presentan complicaciones secundarias a los catéteres que amenacen su vida. Se han referido supervivencias de 30-40 años. La relativamente tasa baja de muertes observada en los últimos años comparada con las referencias previas se debe fundamentalmente a la mejoría en los soportes nutricionales disponibles (47,64).

BIBLIOGRAFÍA

- Panganamula KV, Parkman HP. Chronic intestinal pseudo-obstruction. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2005; 8: 3-11.
- Patel R, Christensen J. Chronic intestinal pseudo-obstruction: diagnosis and treatment. *Gastroenterologist* 1995; 3: 345-56.
- Hirano I, Pandolfino J. Chronic intestinal pseudo-obstruction: pathogenesis, diagnosis and therapy. *Z Gastroenterol* 2002; 40: 85-95.
- Sutton DH, Harrel SP, Wo JM. Diagnosis and management of adults patients with chronic intestinal pseudo-obstruction. *Nut Clin Prac* 2006; 21: 16-22.
- Connor FL, Di Lorenzo C. Chronic intestinal pseudo-obstruction: Assessment and management. *Gastroenterology* 2006; 130:S29-S36.
- Dudley HA, Sinclair IS, McLaren IF, McNair TJ, Newsam JE. Intestinal pseudo-obstruction. *J Royal Coll Surg Edinb* 1958; 3: 206-17.
- Maldonado JE, Gregg JA, Green PA, Brown AI Jr. Chronic idiopathic intestinal pseudo-obstruction. *Am J Med* 1970; 49: 203-12.
- Di Lorenzo C. Pseudo-obstruction: Current approaches. *Gastroenterology* 1999; 116: 980-7.
- Stanghellini V, Cogliandro RF, De Giorgio R, Barbara G, Morselli-Labate AM, et al. Natural history of chronic idiopathic intestinal pseudo-obstruction in adults: a single center study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 449-58.
- Keller J, Lamer P. Chronic intestinal pseudo-obstruction: pathogenesis, diagnosis and therapy. *Z Gastroenterol* 2002; 40: 85-95.
- Cucchiara S. Chronic intestinal pseudo-obstruction: The clinical perspective. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 32(Supl. I): S21-S22.
- Krishnamurthy S, Schuffler MD. Pathology of neuromuscular disorders of the small intestine and colon. *Gastroenterology* 1987; 93: 610-39.
- Wood JP, Alpers DH, Andrews PL. Fundamentals of neurogastroenterology. *Gut* 1999; 45(Supl. 2): II6-II16.
- Jain D, Moussa K, Tandon M, Culpepper-Morgan J, Proctor DD. Role of interstitial cells of Cajal in motility disorders of the bowel. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 618-24.
- De Giorgio R, Sarnelli G, Corinaldesi R, Stanghellini V. Advances in our understanding of the pathology of chronic intestinal pseudo-obstruction. *Gut* 2004; 53: 1549-52.
- Levin KH. Paraneoplastic neuromuscular syndromes. *Neurol Clin* 1997; 15: 597-614.
- Tada S, Iida M, Yao T, Kitamoto T, Yao T, Fujishima M. Intestinal pseudo-obstruction in patients with amyloidosis: clinicopathologic differences between chemical types of amyloid protein. *Gut* 1993; 34: 1412-17.
- Bassotti G, Pagliacci MC, Nicoletti I, Pelli MA, Morelli A. Intestinal pseudoobstruction secondary to hypothyroidism. Importance of small bowel manometry. *J Clin Gastroenterol* 1992; 14: 56-8.
- Debinski HS, Kamm MA, Talbot IC, Khan G, Kangro HO, Jeffries DJ. DNA viruses in the pathogenesis of sporadic chronic idiopathic intestinal pseudo-obstruction. *Gut* 1997; 41: 100-6.
- Mathias JR, Clench MH. Neuromuscular diseases of the gastrointestinal tract. Specific disorders than often get a nonspecific diagnosis. *Postgrad Med* 1995; 97: 95-8, 101-2, 105-8.
- Schuffler MD, Rohrmann CA, Chafee RG, Brand DL, Delaney JH, Joung H. Chronic intestinal pseudo-obstruction: a report of 27 cases and review of the literature. *Medicine* 1981; 60: 173-96.
- Rohrmann CA, Ricci MT, Krishnamurthy S, Schuffler MD. Radiologic and histologic differentiation of neuromuscular disorders of the gastrointestinal tract: visceral myopathies, visceral neuropathies and progressive systemic sclerosis. *Am J Roentgenol* 1984; 143: 933-41.
- Lyford G, Foxx-Orenstein A. Chronic intestinal pseudoobstruction. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2004; 7: 317-25.
- Smith VV, Milla PJ. Histological phenotypes of enteric smooth muscle disease causing functional intestinal obstruction in childhood. *Histopathology* 1997; 31: 112-22.
- Smith VV, Lake BD, Kamm MA, Nichols JR. Intestinal pseudo-obstruction with deficient smooth muscle alpha actin. *Histopathology* 1992; 21: 535-42.
- Muñoz-Yagüe MT, Marín JC, Colina F, Ibarrola C, López-Alonso G, Martín MA, et al. Pseudo-obstrucción intestinal crónica primaria debida a miopatía visceral. *Rev Esp Enferm Dig* 2006; 98: 292-302.
- De Giorgio R, Guerrini S, Barbara G, Cremon C, Stanghellini V, Corinaldesi R. New insights into human enteric neuropathies. *Neurogastroenterol Motil* 2004; 16: 143-7.
- De Giorgio R, Camilleri M. Human enteric neuropathies: morphology and molecular pathology. *Neurogastroenterol Motil* 2004; 16: 515-31.
- Sutton I, Winer JB. The immunopathogenesis of paraneoplastic neurological syndromes. *Clin Sci* 2002; 102: 475-86.
- Gillis LA, Sokol RJ. Gastrointestinal manifestations of mitochondrial disease. *Gastroenterol Clin* 2003; 32: 789-817.
- Blondon H, Polivka M, Joly F, Flourie B, Mikol J, Messing B. Digestive smooth muscle mitochondrial myopathy in patients with mitochondrial-neuro-gastro-intestinal encephalomyopathy (MNGIE). *Gastroenterol Clin Biol* 2005; 29: 773-8.
- Teitelbaum JE, Berde CB, Nurko S, Buonomo C, Perez-Atayde AR, Fox VL. Diagnosis and management of MNGIE syndrome in children: case report and review of the literature. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 35: 377-83.
- Perez-Atayde AR, Fox V, Teitelbaum JE, Anthony DA, Fadic R, Kalsner L, et al. Mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy: diagnosis by rectal biopsy. *Am J Surg Pathol* 1998; 22: 1141-7.
- Miyabayashi S, Narisawa K, Inuma K, Tada K, Sakai K, Kobayashi K, et al. Cytochrome c oxidase deficiency in two siblings with Leigh encephalomyopathy. *Brain Dev* 1984; 6: 362-72.

35. Shaker R, Kupla JI, Kidder TM, Arndorfer RC, Hofmann C. Manometric characteristics of cervical dysphagia in a patient with the Kerns-Sayre Syndrome. *Gastroenterology* 1992; 103: 1328-31.
36. Verma A, Piccoli DA, Bonilla E, Berry GT, DiMauro S, Moraes CT. A novel mitochondrial mutation associated with prominent initial gastrointestinal symptoms and progressive encephaloneuropathy. *Pediatr Res* 1997; 42: 448-54.
37. Chitkara DK, Nurko S, Shoffner JM, Buie T, Flores A. Abnormalities in gastrointestinal motility are associated with diseases of oxidative phosphorylation in children. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 871-7.
38. Chinnery PF, Jones S, Sviland L, Andrews RM, Parsons TJ, Turnbull DM, et al. Mitochondrial enteropathy: the primary pathology may not be within the gastrointestinal tract. *Gut* 2001; 48: 121-4.
39. Nishino I, Spinazzola A, Hirano M. Thymidine phosphorylase gene mutations in MNGIE, a human mitochondrial disorder. *Science* 1999; 283: 689-92.
40. Nishino I, Spinazzola A, Papadimitriou A, Hammans S, Steiner I, Hahn CD, et al. Mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy: an autosomal recessive disorder due to thymidine phosphorylase mutations. *Ann Neurol* 2000; 47: 792-800.
41. Marti R, Spinazzola A, Tadesse S, Nishino I, Nishigaki Y, Hirano M. Definitive diagnosis of mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy by biochemical assays. *Clin Chem* 2004; 50: 120-4.
42. Hirano M, Marti R, Spinazzola A, Nishino I, Nishigaki Y. Thymidine phosphorylase deficiency causes MNGIE: an autosomal mitochondrial disorder. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 2004; 23: 1217-25.
43. Johns DR. Seminars in Medicine of the Beth Israel Hospital. Boston. Mitochondrial DNA and disease. *N Engl J Med* 1995; 638-44.
44. Hirano M, Ricci E, Koenigsberger MR, Defendini R, Pavlakis SG, De Vivo DC, et al. MELAS: an original case and clinical criteria for diagnosis. *Neuromuscul Disord* 1992; 2: 125-35.
45. Kamm MA. Intestinal pseudo-obstruction. *Gut* 2000 (Supl. IV): 47iv84.
46. Mann SD, Debinski HS, Kamm MA. Clinical characteristics of chronic idiopathic intestinal pseudo-obstruction in adults. *Gut* 1997; 41: 675-81.
47. Schuffler MD. Chronic intestinal pseudo-obstruction. In: Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH, editors. *Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver disease*, 7th ed. Philadelphia: Saunders; 2002. p. 2140-50.
48. Silk DBA. Pseudo-pseudo-obstruction: lessons in diagnosis and management. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16: 959-60.
49. Smith VV. Chronic intestinal pseudo-obstruction: the pathologist perspective. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 32 (Supl. I): S23-S24.
50. Hase T, Kodama M, Kishida A, Naka N, Shimadera S, Egawa T, et al. The application of radio-opaque markers prior to ileostomy in an infant with chronic intestinal pseudo-obstruction: report of a case. *Surg Today* 1998; 28: 83-6.
51. Bassotti G, Siet Chiping-Nzepa F, De Roberto G, Castellani D, Morelli A. Pseudo-pseudo-obstruction. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16: 1039-41.
52. Camilleri M. Jejunal manometry in distal subacute mechanical obstruction: significance of prolonged simultaneous contractions. *Gut* 1989; 30: 468-75.
53. Pensabene L, Youssef NN, Griffiths JM, Di Lorenzo C. Colonic manometry in children with defecatory disorders. Role in diagnosis and management. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1052-7.
54. Bassotti G. Colonic manometry: for children only? A typical case of paradoxical motility. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 949-56.
55. Tougas G, Eaker EY, Abell TL, Abrahamsson H, Boivin M, Chen J, et al. Assessment of gastric emptying using a low fat meal: establishment of international control values. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1456-62.
56. Greig JD, Miles WF, Nixon SJ. Laparoscopic technique for small bowel biopsy. *Br J Surg* 1995; 82: 363.
57. Knowles CH, Silk DB, Darzi A, Veress B, Feakins R, Raimundo AH, et al. Deranged smooth muscle alpha-actin as a biomarker of intestinal pseudo-obstruction: a controlled multinational case series. *Gut* 2004; 53: 1583-9.
58. Mueller LA, Camilleri M, Emslie-Smith AM. Mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy: manometric and diagnosis features. *Gastroenterology* 1999; 116: 959-63.
59. DiMauro S, Bonilla E, Zeviani M, Nakagawa M, De Vivo DC. Mitochondrial myopathies. *Ann Neurol* 1985; 17: 521-38.
60. Sokol RJ, Treem WR. Mitochondrial hepatopathies. En: Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri WF, editors. *Liver disease in children*. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins; 2001. p. 787-809.
61. Joly F, Amiôt A, Coffin B, Lavergne-Slove A, Messing B, Bouhnik Y. Chronic intestinal pseudoobstruction. *Gastroenterol Clin Biol* 2006; 30: 975-85.
62. Murr MM, Sarr MG, Camilleri M. The surgeon's role in the treatment of chronic intestinal pseudoobstruction. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 2147-51.
63. Buchman AL. Complications of long-term home PN: their identification, prevention and treatment. *Dig Dis Sci* 2001; 46: 1-18.
64. Moreno Villares JM. Pseudo-obstrucción intestinal crónica primaria debida a miopatía visceral. *Rev Esp Enferm Dig* 2006; 98: 705-6.
65. Gilron I. Is gabapentin a "broad-spectrum" analgesic? *Anesthesiology* 2002; 97: 537-9.
66. Mertz H, Fass R, Kodner A, Yan-Go F, Fullerton S, Mayer EA. Effect of amitriptyline on symptoms, sleep and visceral perception in patients with functional dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 160-5.
67. Quigley EMM, Quera R. Small intestinal bacterial overgrowth: Roles of antibiotics, prebiotics and probiotics. *Gastroenterology* 2006; 130: 578-90.
68. Emmanuel AV, Shand AG, Kam MA. Erythromycin for the treatment of chronic intestinal pseudo-obstruction: description of six cases with a positive response. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 687-94.
69. Malagelada JR, Distrutti E. Management of gastrointestinal motility disorders. A practical guide to drug selection and appropriate ancillary measures. *Drugs* 1996; 52: 494-506.
70. Thompson AR, Pearson T, Ellul J, Simson JN. Percutaneous endoscopic colostomy in patients with chronic intestinal pseudo-obstruction. *Gastrointest Endosc* 2004; 59: 113-5.
71. Shibata C, Naito H, Funayama Y, Fukushima K, Hashimoto A, Kitayama T, et al. Surgical treatment of chronic intestinal pseudo-obstruction: report of three cases. *Surg Today* 2003; 33: 58-61.
72. Glia A, Akerlund JE, Lindberg G. Outcome of colectomy for slow transit constipation in relation to presence of small-bowel dysmotility. *Dis Colon Rectum* 2004; 47: 96-102.
73. Masetti M, Di Benedetto F, Cautero N, Stanghellini V, De Giorgio R, Lauro A, et al. Intestinal transplantation for chronic intestinal pseudo-obstruction in adults patients. *Am J Transplant* 2004; 4: 826-9.
74. Grant D, Abu-Elmagd K, Reyes J, Tzakis A, Langnas A, Fishbein T, et al. 2003 report of the intestine transplant registry: a new era has dawned. *Ann Surg* 2005; 241: 607-13.
75. Abell T, McCallum R, Hocking M, Koch K, Abrahamsson H, Leblanc I, et al. Gastric electrical stimulation for medically refractory gastroparesis. *Gastroenterology* 2003; 125: 421-8.