

ESTENOSIS DEL ESOFAGO POR AGRESION QUIMICA EXOGENA

I. — Estudios Experimentales

RODRIGO UBILLUZ DHAGA DEL CASTILLO

Presentamos una experiencia acumulada durante ocho años de manejar en la clínica humana y en el laboratorio experimental, los problemas inmediatos y tardíos originados por la ingestión de sustancias corrosivas.

Para el análisis clínico hemos escogido 20 pacientes que conforman un grupo homogenizado por las siguientes características: edad adulta; sexo femenino, con una excepción; copiosa ingestión de agentes corrosivos en todos los casos, con deliberación suicida confirmada en el 80%; alta capacidad corrosiva de las sustancias usadas, consistentes en ácido muriático o lejía en el 90%; y, mantenimiento de nuestra vigilancia durante dos años por lo menos.

El tratamiento ha sido delineado y desarrollado personalmente en nuestro Gabinete de Endoscopías.

En el laboratorio hemos producido lesiones experimentales en 34 perros instilando soluciones cáusticas a través del esofagoscopio con dos propósitos:

- 1º Estudiar a intervalos pre-establecidos la calidad y la cuantía de las lesiones causadas por diferentes concentraciones de un cáustico; y
- 2º Confrontar su evolución espontánea con aquellas que pudieran ser inducidas por la hormona adrenocorticotrópica o la quimotripsina.

La canulación gástrica y las preparaciones histológicas fueron realizadas en los laboratorios de Cirugía Experimental y de Anatomía Patológica de la Facultad de Medicina en el Hospital Arzobispo Loayza.

Con una parte de nuestro material hemos originado y patrocinado

las tesis de bachillerato sustentadas por Manuel Solórzano, Aída Pachas y Luis Cordero.

Los experimentadores que han desarrollado la producción experimental de quemaduras químicas en el esófago han diferido en cuanto a selección de especie animal, técnica de introducción del agente, naturaleza, y concentración de éste, manera de prevenir la aspiración traqueal y el escurrimiento hacia el estómago, y vía de eliminación postoperatoria.

Sasaki (1930, 1931) fue uno de los primeros en introducir lejía en el esófago de conejos (76). Belinoff y Charankoff (1938) obtuvieron resultados muy inconstantes en 40 perros anestesiados, aplicando a través del esofagoscopio y durante tres minutos tapones humedecidos con soda cáustica al 33% (11).

Bosher y colaboradores (1951) en sus experimentos iniciales introducían lejía en el esófago de animales sin anestesiarse que eran mantenidos en posición erecta; en esta forma el cáustico se deslizaba rápidamente hacia el estómago, produciendo una gastritis hemorrágica con desenlace mortal dentro de 24 horas. No les fue posible evitar esta complicación ni mediante la aspiración e irrigación del estómago, ni con la instilación preliminar intragástrica de una pequeña cantidad de ácido clorhídrico, ni siquiera tamponando el cardias con un balón. Modificando su técnica realizaron, en otro grupo de animales, una laparotomía para ligar el cardias. Con el fin de evitar la regurgitación mantenían succión continua mediante sondas abiertas en la tráquea y el esófago superior, e introducían lejía en el esófago distal a través de un tercer catéter, mientras mantenían el animal en posición vertical. Por ensayos repetidos encontraron que la noxa adecuada consistía en 10 a 15 cc. de solución de lejía al 10%, durante un período aproximado de 60 segundos. Al término de este período, neutralizaban la lejía con ácido clorhídrico O. I. N. y lavaban el esófago con agua. Mayores concentraciones de lejía solían producir perforaciones en el curso de los 5 días siguientes a la quemadura (14).

Trabajando con conejos, Krey, (1952) utilizó un esofagoscopio y un aplicador diseñado para producir una quemadura localizada. El agente corrosivo era 75 mg. de hidróxido de sodio 7 N; las lesiones así producidas tenían un diámetro longitudinal de 12 a 14 mm., y otro transversal de 13 a 14 mm., de tal suerte que quedaba indemne un pequeño arco de la circunferencia esofágica. Sobre 50 conejos, murieron 6 por enfermedades intercurrentes o por exceso de anestésicos (76).

También Rosemberg y colaboradores (1951, 1953) escogieron conejos, por razones económicas; introducían a través del esofagoscopio

un hisopo embebido en hidróxido de sodio al 10% y lo hacían girar circularmente durante 60 segundos contra la pared del esófago. Tres animales murieron durante la esofagoscopia, por asfixia y bradicardia (109, 110).

Elevada mortalidad de conejos encontró Capella (1958) cuando instilaba 1 cc. de soda cáustica 2. 5 N por una sonda cuyo extremo distal se abría en la unión de los tercios medio y superior del esófago; los animales sucumbían al cabo de pocas horas o días y las lesiones se extendían desde el orificio distal de la sonda hasta el estómago. En experimentos ulteriores dicho autor insertaba un pequeño broncoscopio en el esófago y, después, deslizaba un porta-algodones impregnado en soda cáustica. En todos los sujetos se producía necrosis de las capas superficiales del esófago, comprometiendo en la mayoría hasta la capa muscular. El pasaje de alimentos producía traumatismo y contaminación microbiana, e influía desfavorablemente en la recuperación (23).

Herlinger (1955) seleccionó perros, aduciendo que el esófago de estos animales tiene longitud y grosor semejantes al humano (61). Por iguales razones, Kup (1958) prefirió gatos para producir quemaduras con ácido acético aplicado mediante un esofagoscopio (77). La situación experimental ideal sería la que produjera las circunstancias de la corrosión esofágica en seres humanos, con participación de los mecanismos reflejos de peristalsis, contracciones tónicas, regurgitación y vomito.

Material

Hemos empleado 34 perros de raza mestiza, con un peso promedio de 10 Kg. El primer grupo de 11 animales fue sometido a la acción corrosiva de una determinada marca de lejía comercial; 14 fueron lesionados con concentraciones variables de soluciones de hidróxido de sodio (2.5 N, 5 N y 10 N), para ser tratados luego con quimotripsina parenteral; en el último de 9 se instiló lejía en el esófago y, a continuación, se administró una serie de inyecciones de hormona adreno-corticotrópica.

Método General

Bajo anestesia general con pentobarbital todos los animales fueron sometidos a una laparotomía para instalar, con la técnica de Dragstedt, una cánula de gastrostomía a través de una herida punzante practicada en la pared abdominal,

Simultáneamente, introdujimos un esofagoscopio rígido de 7 mm. de calibre por 40 cm. de longitud y, previa inspección de la cavidad esofágica para comprobar su normalidad, instilamos con rapidez 10 cc. de agente corrosivo mediante una cánula de 3 mm. de diámetro; al cabo de 1 a 3 minutos recuperamos por succión la mayor cantidad de líquido, que mostraba un aspecto sanguinolento cuando el agente resultaba traumatizante. El esofagoscopio permanecía sensiblemente horizontal durante este proceso. Generalmente, el animal anestesiado se quejaba durante los minutos que seguían a la introducción en el esófago de la substancia agresora.

Los animales sobrevivientes fueron sacrificados a los 13, 21 ó 30 días de evolución. Todos fueron examinados post-mortem anotándose dimensiones, consistencia y caracteres macroscópicos de la pared del esófago y de las estructuras contiguas. Para el estudio histológico se escogió áreas representativas de los tercios superior, medio e inferior del órgano. En los días siguientes se alimentó a los animales por la cánula gástrica y se registró la aparición y la evolución de signos digestivos (náusea, vómitos, disfagia y sialorrea) y extradigestivos (adelgazamiento, agitación, adinamia, pirexia, y disnea).

Creemos que el perro es un animal adecuado para este tipo de experiencia.

La cánula gástrica simplifica el tratamiento post-operatorio, a la vez que elimina los factores mecánico e infeccioso que la alimentación oral produce.

En nuestra experiencia, la anestesia general predispone al escurrimiento del material corrosivo por el árbol respiratorio, ya que reduce o anula los reflejos de defensa.

El empleo de esponjas y aplicadores especiales permite producir quemaduras localizadas superponibles en dimensiones y profundidad, y, por lo tanto, susceptibles de comparación. Al contrario, la instilación produce lesiones de extensión y profundidad considerablemente variables no sólo de un animal a otro, sino de una a otra área en el mismo órgano, sin duda por variaciones en los planos de deslizamiento del agente corrosivo y por la acción de contracciones musculares violentas que empozan la substancia en unos tramos y prolongan el contacto nocivo. Tales fenómenos se superponen con los que operan en el ser humano; en verdad, el aspecto heterogéneo del esófago vulnerado experimentalmente con esta técnica se identifica con la imagen de los protocolos forenses. Es cierto que la interpretación de procedimientos terapéuticos aplicados a estos animales resulta difícil; sin embargo, el

hecho fundamental es que la misma complejidad caracteriza a la evolución clínica de las lesiones corrosivas del esófago humano.

Evolución espontánea de las lesiones corrosivas del esófago producidas por lejía

Mortalidad. De 8 perros que sirvieron como testigos y que fueron sometidos a la acción corrosiva de una solución comercial de lejía, 3

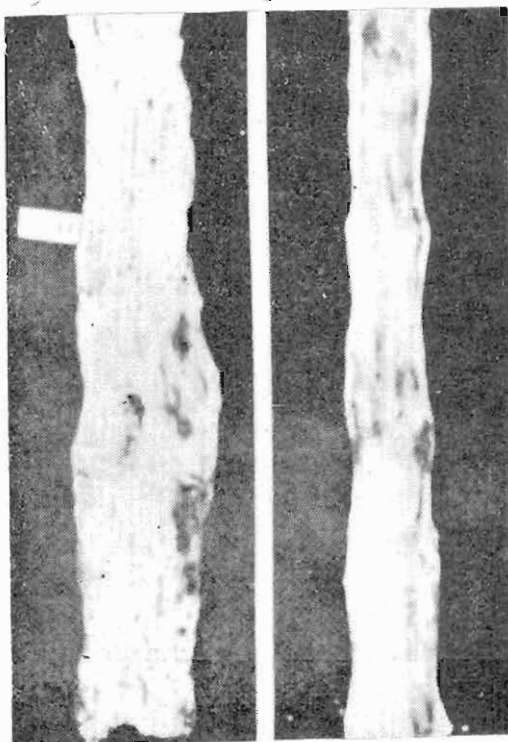


Fig. 1.— Aspecto característico a las 24 horas de producida la lesión del esófago con lejía.
Fig. 2.— Evolución espontánea a los 13 días.

murieron espontáneamente: uno en shock antes de las 24 horas; otro a los 21 días, por estenosis pilórica; y el tercero, a los 27 días, por bronconeumonía de aspiración.

Aspecto macroscópico. En los 8 animales se observó un compromiso muy extenso, que afectaba en profundidad a las zonas corroídas.

En 3 animales, examinados al término de las 48 horas, las lesiones eran heterogéneas, de manera que toda la producción de las alteraciones producidas por sustancias corrosivas podía ser revisada en sucesión en un espécimen. En varios segmentos del esófago de estos 3 animales el compromiso en profundidad de la pared era completo. Uno presentó una perforación abierta en el mediastino.

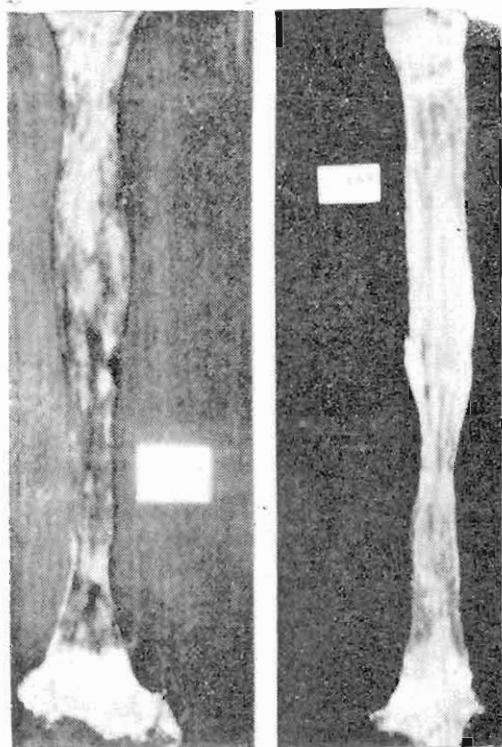
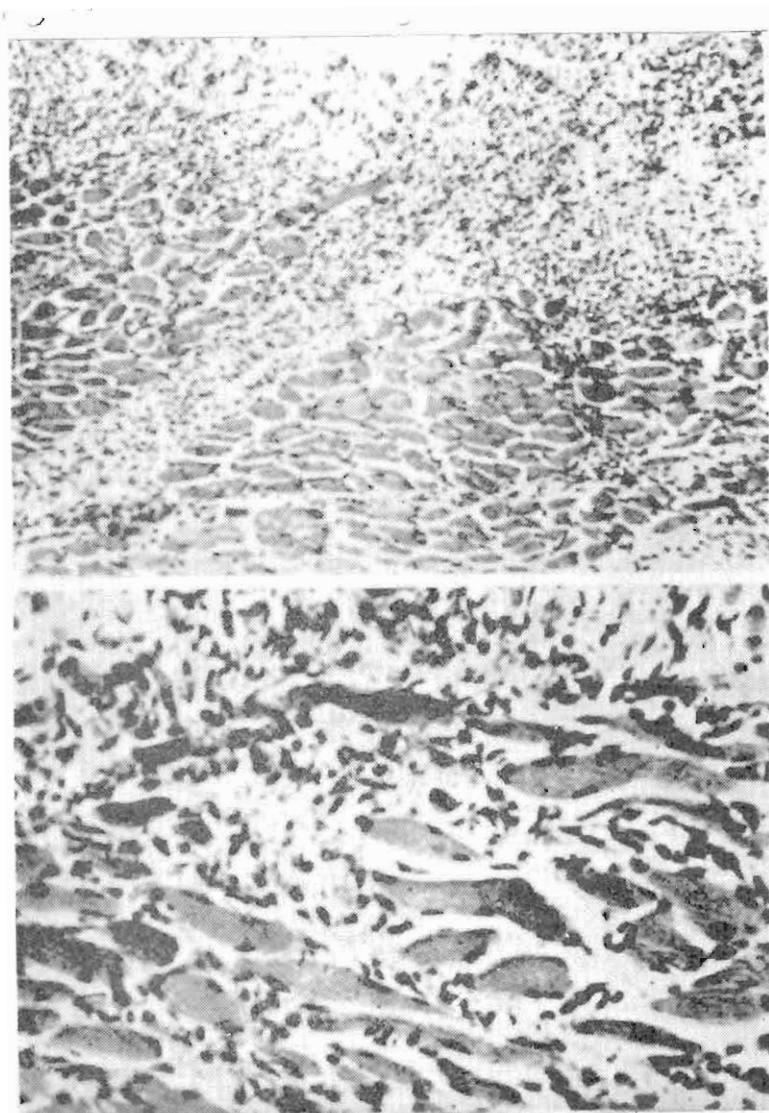


Fig. 3.— Evolución espontánea de las lesiones a los 21 días. Fig. 4.— Estenosis típica 35 días después de la quemadura esofágica con lejía.

Sin excepción se vio un grado intenso de eritema, edema, necrosis y ulceración de la mucosa (Figura 1).

Se sacrificó dos animales a los 12 días (Figura 2), uno a los 21 (Figura 3), y un cuarto a los 35 (Figura 4). La consistencia de la pared estaba aumentada en todos ellos, traduciendo una reacción fibrosa notoria. Con la excepción de un animal, muerto a los 13 días de la quemadura, todos los demás exhibían estenosis orgánicas cicatriciales

tubulares, que median de 5 a 10 cm. de longitud. En 2 de ellos las estrecheces eran múltiples.



Figs. 5 y 6.— Segunda semana. Infiltración inflamatoria y presencia de fibroblastos jóvenes desarrollándose en las capas submucosa y muscular.

Aspecto microscópico. En las preparaciones histológicas correspondientes a la segunda semana del proceso inflamatorio (Figuras 5 y

6) se encontró infiltración inflamatoria crónica, tejido de granulación, abundancia de fibroblastos jóvenes, y fibrosis incipiente en las capas

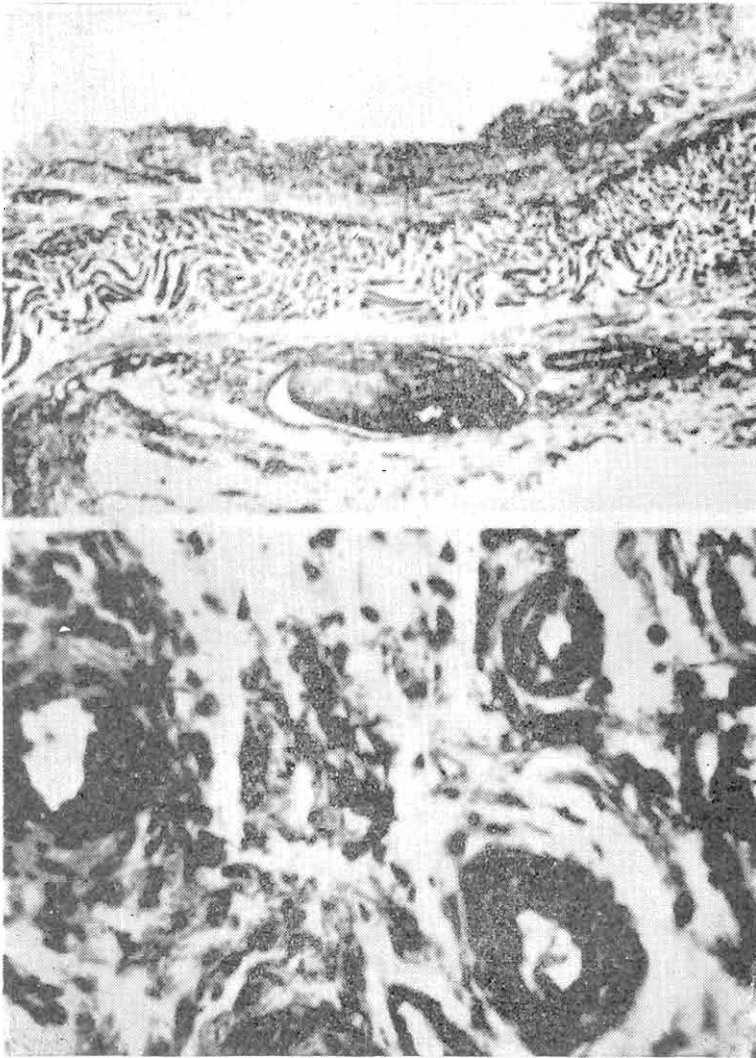
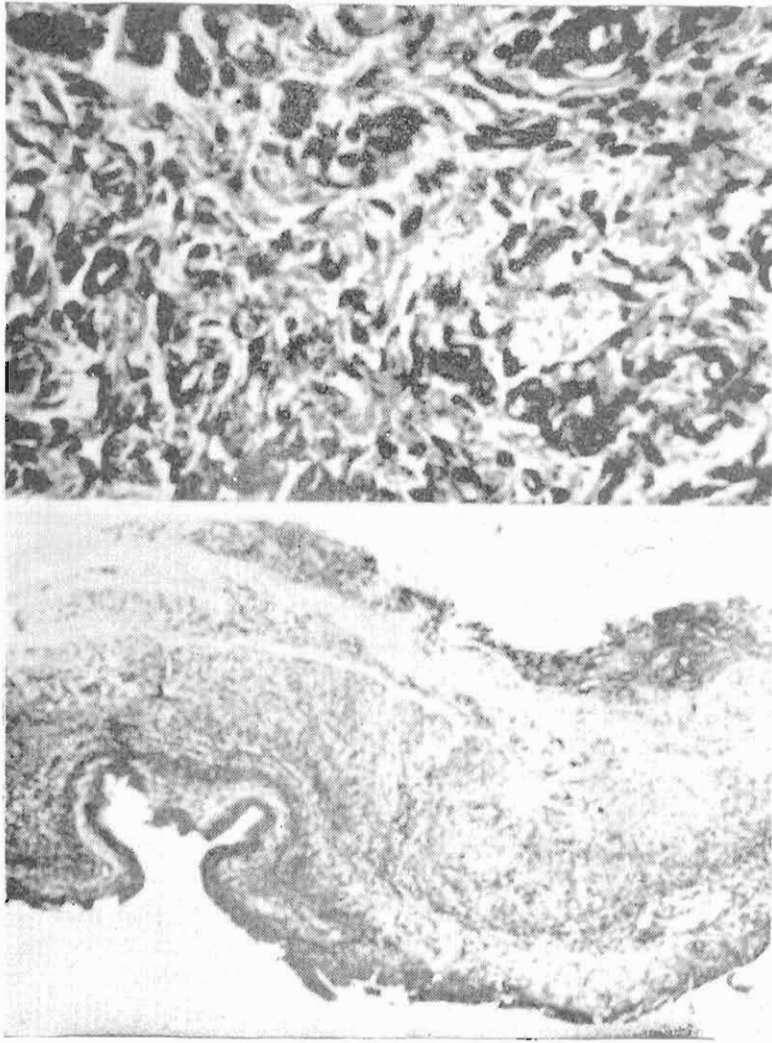


Fig. 7 y 8.— Lesiones vasculares de la corrosión esofágica. Trombosis venosa y arteritis.

submucosa y muscular al lado de necrosis extensa de la capa mucosa, con ulceraciones superficiales y pseudomembranas. Las paredes vascu-

lares aparecían engrosadas por grados variables de arteritis y oclusión por trombosis (Figuras 7 y 8).



Figs. 9 y 10.— 3º y 4º Semanas después de la corrosión del esófago con lejía: Fibrosis densa, progresiva y re-epitelización sin reaparición de glándulas.

Hacia los 21 y 35 días era notoria la proliferación del tejido conjuntivo, dispuesto en gruesas bandas que dislaceraban las fibras mus-

culares (Figura 9); además, se había completado un proceso de re-epitelización que tapizaba un substrato inflamatorio activo (Figura 10).

En la tabla N° 1 se esquematiza las alteraciones microscópicas que hemos observado.

Tabla N° 1. Alteraciones microscópicas en el esófago de 8 perros sometidos a la acción corrosiva de una solución de lejía comercial.

24	Horas	2-7	Días
	Necrosis		Granulación
	Exudación		Demarcación
	Edema		Desprendimiento de escaras
	Infiltración leucocitaria		Invasión bacteriana
	Trombosis vascular		Aparición de fibroblastos
13	Días	21-35	Días
	Ulceración		Fibrosis progresiva
	Granulación		Epitelización periférica irregular
	Formación de tejido conjuntivo		

Discusión. Belinoff y Charankoff aplicaron durante tres minutos tapones humedecidos con soda cáustica al 33% a 40 perros que fueron sacrificados al cabo de períodos variables entre 1 y 90 días. No había diferencia substancial entre el proceso de cicatrización de las lesiones corrosivas en el hombre y en el perro. Al término de 1 a 2 días el examen histológico mostró una barrera de neutrófilos alrededor de la parte necrótica de la pared. Después se observó la formación de tejido de granulación y, ya hacia el 8° día, el tejido comenzó a desprenderse. Al 10° día aparecieron fascículos de fibras colágenas. Hacia la tercera semana se manifestó la estenosis. En los meses siguientes la formación cicatricial se pronunció más (76).

Bosher y colaboradores (1951) confirmaron las observaciones anteriores; a las 24 horas el esófago de un animal exhibía destrucción epitelial, edema, y congestión en toda la pared, aunque predominando en la región glandular de la submucosa. A las 48 horas, en dos animales la submucosa aparecía infiltrada por abundantes células inflamatorias; había trombosis de muchas arterias y venas submucosas y, como consecuencia, gangrena de las capas superficiales. Después de 48 horas la inflamación de la mucosa era más intensa; se producía la invasión bacteriana de la capa muscular con formación de colección purulenta; eran evidentes la licuefacción, la separación de las capas superficiales y el desprendimiento de escaras. Hacia los 5 días, en tres animales la mucosa y la submucosa se habían desprendido; suce-

día una rápida organización de la zona inflamatoria residual, formándose una capa de tejido de granulación fresco por dentro de la muscular; más tarde, los fibroblastos jóvenes se disponían en una capa a lo largo de la superficie interna y constituían una falsa membrana limitante; el tejido fibroso se depositaba en la muscular en proporción con la extensión de las lesiones.

En un grupo de 14 animales se registró 2 perforaciones, abiertas directamente al espacio pleural y causando neumotórax y derrame purulento. Después de la segunda semana, y antes de determinar la cuarta, aparecía la estenosis, incluyendo tres animales que presentaban una capa muscular relativamente normal (14).

Krey (1952) ha repetido las observaciones anteriores (76). Hacia los 5 a 8 días encontró demarcación nítida del área necrótica como resultado de aumento de tejido de granulación y el área necrótica terminaba de desprenderse; no obstante, pequeños restos podían adherirse a la superficie de la úlcera hasta 30 ó 40 días. La formación del tejido conjuntivo progresaba activamente en las capas más profundas. Después de 20 a 25 días la superficie de la úlcera se cubría con exudado purulento, fibrinoso y necrótico. Los elementos fibrosos predominaban ahora sobre los celulares.

En la periferia de la úlcera comenzaba la epitelización, irregular, con alguna hiperplasia epitelial. Hacia los 30 a 40 días ningún caso tenía epitelización completa. El tejido conjuntivo adyacente se empobrecía en irrigación y en el colágeno; en 4 de 12 animales se encontró uno o más abscesos pequeños. En la superficie de la úlcera había pequeñas partículas alimenticias rodeadas por células gigantes de reacción a cuerpo extraño.

Anatomía patológica de las lesiones en seres humanos

Es pertinente comparar las lesiones experimentales con las que se encuentran en seres humanos. Jancovich (1931) y Markow (1936), reunieron series de 60 a 70 casos respectivamente, y sus informes concuerdan (76). Antes de todo, se forma una barrera de leucocitos polinucleares en torno del área necrótica. Después de unos cuantos días comienza a desarrollarse el tejido de granulación que, luego, desborda a la capa muscular vecina y se transforma, posteriormente, en tejido conjuntivo que comienza a estrechar el conducto. En la tercera y cuarta semana el aspecto es polimórfico; en el mismo esófago se puede distinguir áreas de granulación, infiltración y abscedación, junto con otras

zonas en proceso de epitelización muy irregular. Si la lesión ha alcanzado profundidad considerable y se ha formado tejido cicatricial con muy pobre irrigación, el epitelio no se restablece durante los meses, tal vez años.

Antes de introducir la cortisona, a menudo las erosiones necesitaban años para alcanzar la cicatrización completa (21).

La evolución de las lesiones ha sido esquematizada por Belinoff en 4 estadios:

1. necrosis; 2. ulceración; 3. granulación; y 4. formación cicatricial. (128).

Terracol distingue 2 fases: (a) demarcación y (b) cicatrización. El período de demarcación dura de 7 a 10 días, separándose las porciones necróticas gracias a la actividad de los leucocitos polinucleares, que forman una barrera de separación entre los tejidos destruidos y los normales. La fase de cicatrización se caracteriza por la reducción de los polinucleares y el desarrollo del tejido de granulación. Desde la mitad de la segunda semana los fibroblastos comienzan a formar fibras colágenas.

Regeneración. Boshier y colaboradores (1951) señalaron 2 circunstancias diferentes. (a) En áreas de daño menor, no se produce necesariamente el desprendimiento de la mucosa y la submucosa; sólo se destruye el epitelio y su regeneración se origina en los conductos glandulares residuales. (b) Cuando se lesionan las capas internas, la reepitelización no se completa antes de la tercera semana. El epitelio recién formado es inicialmente muy delgado y plano; más tarde se espesa, pero sin reaparecer las glándulas, ni la muscularis mucosa, ni los tejidos submucosos. El tejido de granulación madura después de producirse la epitelización y recién entonces desaparece la evidencia de inflamación crónica (14).

Persistencia de la inflamación. Aún después de varios meses persisten en la zona estenosada signos de inflamación crónica de la mucosa y submucosa y, generalmente, de la capa muscular circular (128). En la profundidad muscular, las fibras nerviosas y las células ganglionares son rodeadas por inflamación; en las áreas adyacentes a la estrechez se hipertrofia la capa muscular por el espasmo prolongado. En suma, el microscopio confirma la presencia de una esofagitis crónica persistente sobre la que se superponen exacerbaciones de esofagitis.

Influencia de diferentes concentraciones de una solución corrosiva

MÉTODO

Soluciones adulteradas. Al re-estudiar una fase de este proyecto, comprobamos que la misma solución de lejía comercial, que dos años antes había constituido un efectivo agente de corrosión en cada uno de los 17 animales tratados, resultaba esta vez apenas un irritante leve. En efecto, tres animales fueron sometidos al contacto de aquella solu-

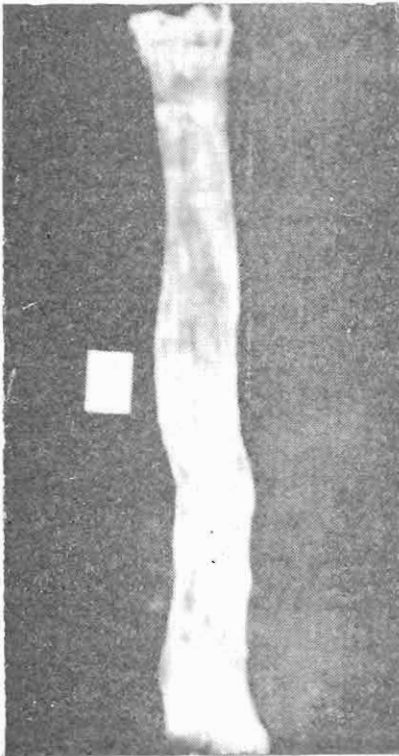


Fig. 11.— Lesiones superficiales en la mucosa con una solución de "lejía" adulterada: aspecto macroscópico, demostrando áreas congestivas y exulceraciones en la mucosa.

ción depositada en el esófago en las mismas circunstancias detalladas en el experimento anterior, y fueron sacrificados o fallecieron en estado de shock quirúrgico antes de las 24 horas. El examen post-mortem del aparato digestivo superior fue negativo en dos; solamente uno de ellos presentaba áreas congestivas y cuatro pequeñas exulceraciones en la superficie interna del esófago (Figura 11); el examen mi-

croscópico selectivo de estas lesiones confirmó la existencia de necrosis del epitelio y congestión vascular con discreta reacción infiltrativa polinuclear circunscrita a la submucosa (Figura 12).

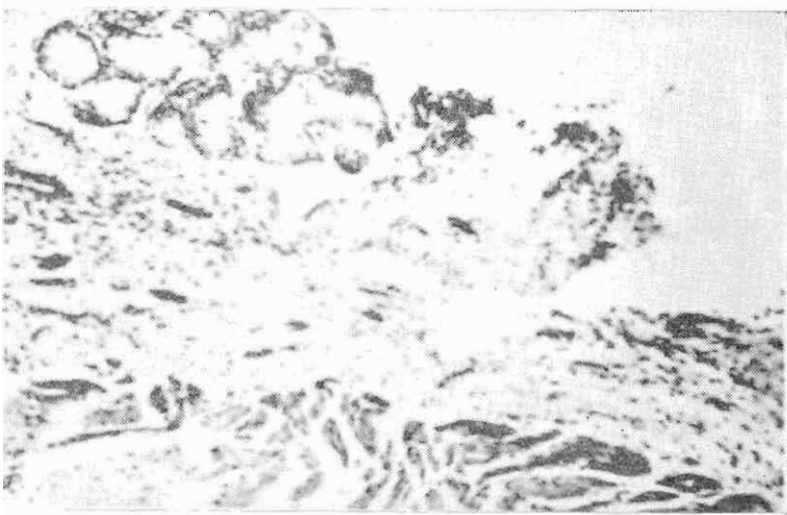


Fig. 12.— Lesiones superficiales en la mucosa con una solución de "lejía" adulterado: necrosis del epitelio y leve reacción infiltrativa polinuclear en la submucosa.

El análisis químico de la solución de lejía en cuestión demostró que el fabricante había modificado la composición, de manera que el producto adquirido para el segundo experimento consistía, en su mayor parte, en una solución de hipoclorito de sodio 4.5 N.

Soluciones de hidroxido de sodio. En una nueva etapa de nuestro estudio, produjimos quemaduras en el esófago de 14 perros introduciendo, en la forma ya descrita, soluciones de hidróxido de sodio en una de las siguientes concentraciones: 2.5 N, 5 N y 10 N.

Resultados

Solución de hidroxido de sodio 2.5 N. Mortalidad: En este grupo de 4 perros un animal sobrevivió hasta el 12º día, en que fue sacrificado. Los otros tres sucumbieron por complicaciones respiratorias a los 3, 5 y 6 días. El perro sacrificado a los 12 días presentaba una estrechez orgánica tubular de 3 cms. de longitud en la unión de los dos tercios superiores; el epitelio faltaba a ese nivel, dejando al descubierto la infiltración inflamatoria de la pared.

El aspecto macroscópico.— Era, en todo los casos, notoriamente anormal y muy extenso, comprometiendo en dos casos el tubo esofágico en toda su longitud. En un animal casi toda la capa mucosa estaba desprendida de la pared del esófago, configurando un molde necrótico de 1 mm. de espesor, yacente en la luz del órgano.

El examen microscópico reveló, en grado intenso, lesiones de infiltración inflamatoria polinuclear, necrosis de coagulación, trombosis y endarteritis que afectaban todos los estratos de la pared. En uno de los perros se encontró abscesos entre la capa submucosa y muscular (Fig. 13).

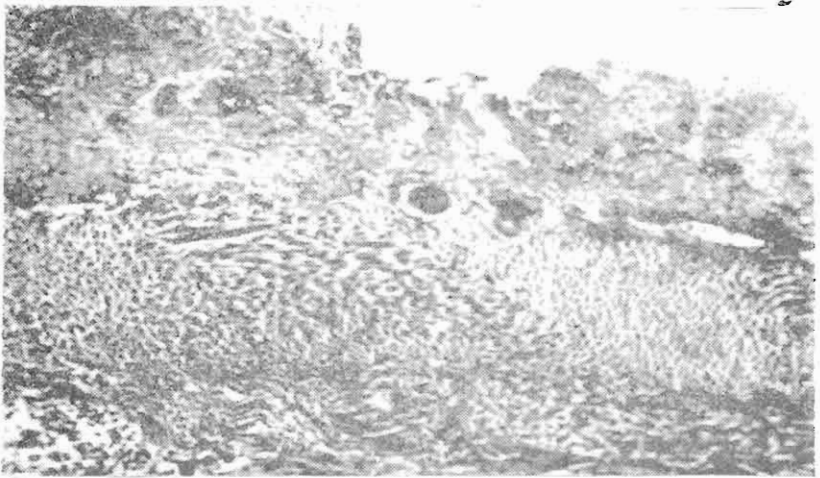


Fig. 13.— Corrosión producida en el esófago con NaOH 2.5N: necrosis, infiltración polinuclear, trombosis y endarteritis.

Solución de Hidróxido de Sodio 5 N.

Mortalidad: 6 perros integraron este grupo; todos fallecieron dentro de los 9 días siguientes a la agresión. Las causas de muerte fueron: bronconeumonía por aspiración (3 casos); perforación del esófago (2 animales); perforación del estómago y hemorragia aguda masiva procedente del esófago (1 perro).

Aspecto macroscópico: En un animal las lesiones eran moderadas y consistían en pequeñas áreas hiperémicas y erosionadas. En los otros 5 el daño era muy intenso y grave, notándose que el edema, la in-

flamación y la hemorragia de las primeras horas eran sucedidas por necrosis y esfacelo en los primeros días siguientes; se encontró múltiples ulceraciones que avanzaban varios centímetros de diámetro.

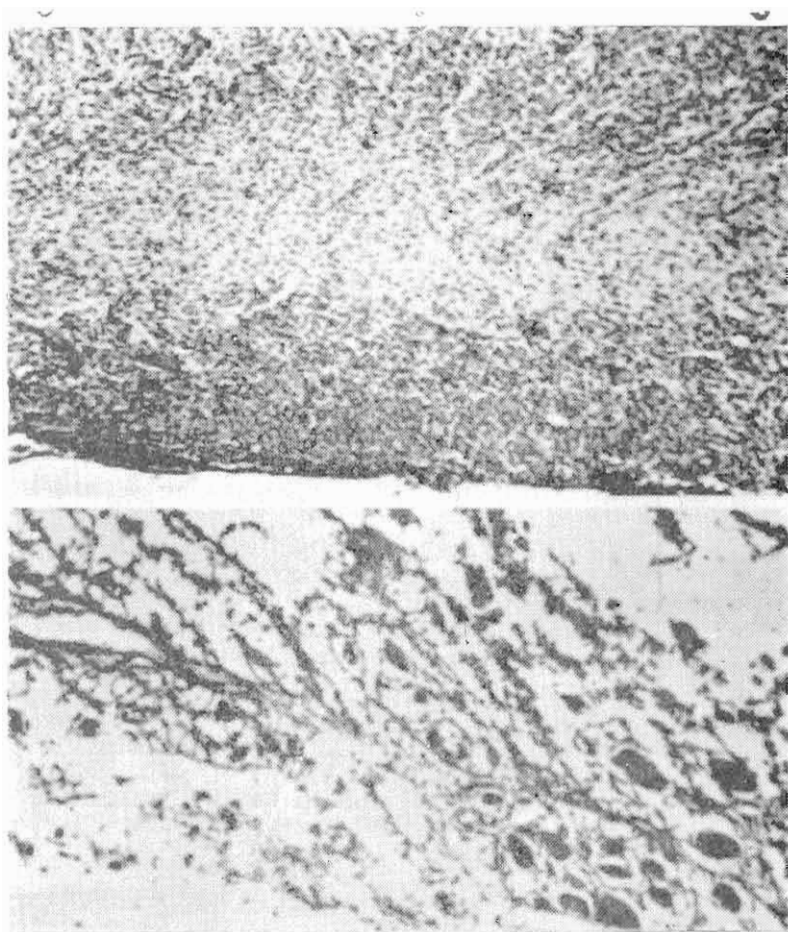


Fig. 14.— Corrosión producido con NaOH 5N: necrosis extenso y profundo.
Fig. 15.— Corrosión producido por diferentes concentraciones del agente corrosivo. Con NaOH 5 N. Obsérvese la extrema disloceración de las copos musculares del esófago con esta última concentración.

Aspecto microscópico: En adición a las alteraciones señaladas en el grupo experimental previo (hidróxido de sodio 5 N), la necrosis era notoria, abarcando en muchos segmentos todas las capas de la pared esofágica (Figuras 14 y 15).

Solución de Hidróxido de Sodio 10 N.

Mortalidad: Los cuatro perros de este grupo sucumbieron dentro de las 24 horas siguientes al procedimiento; la causa inmediata del fallecimiento fue shock en los 4 casos. Los animales exhibían grave daño del árbol traqueobronquial y de algunos segmentos pulmonares parenquimatosos, producido por la aspiración del material irritante.

Aspecto macroscópico: Las lesiones predominantes eran hemorragia y edema, muy graves y extensos. La brevedad de la evolución no había permitido que se desarrollara la demarcación de las áreas necróticas y su esfacelamiento.

Aspecto microscópico: Todas las alteraciones descritas en los grupos experimentales anteriores (2.5 N y 5 N) alcanzaban en éste su mayor expresión: destrucción epitelial, edema, infiltración inflamatoria, por células polimorfonucleares, alteraciones de los conductos vasculares y dislaceración extrema de las capas musculares del esófago (Figura 15).

Discusión

Antes de 1859, Poulsen instiló 20 cc. de soluciones de hidróxido de sodio, a diferentes concentraciones, en el esófago de conejos y examinó la mucosa macroscópicamente una hora después. Una concentración de 1.2% fue inocua; otras de 2 y 5% determinaron fuerte corrosión; y la de 1% ocasionó lesiones intermedias (76).

Lindwall produjo lesiones en el esófago de conejos con una solución de hidróxido de sodio al 3.84% más no con otra al 1.96%; tratándose de ácido acético, una concentración del 29% era inefectiva, mientras que la del 50% ocasionaba lesiones.

Con hidróxido de sodio al 30% Floberg y Koch causaron estenosis en el 100% de sus animales (49).

Hidróxido de sodio normal (3.8%) aplicado durante 10 segundos en el esófago de 5 conejos que fueron sacrificados entre el primero y quinto días, originó necrosis restringidas a la mucosa, la submucosa y algunas fibras musculares longitudinales internas.

Cuando la concentración era 3 N. (10.7%) se afectaba hasta el plano muscular; cuando llegaba a 5 N (16.9%), hasta el músculo longitudinal externo; y, finalmente, con un título de 7 N (22.%) se comprometía todo el espesor del esófago y, en algún grado, los tejidos periesofágicos. Obsérvese que las preparaciones para usos domésticos contienen soda cáustica en concentraciones que varían entre el 5 y 8% (76).

La importancia del factor concentración ha sido corroborada en nuestro material humano y experimental. La paciente N° 19 ingirió, con determinación suicida, 200 cc. de cáustico sin sufrir lesiones, indudablemente por razón de baja concentración. La lejía comercial que utilizamos en la primera fase de nuestro trabajo experimental ocasionó lesiones en todos los 17 perros de ese lote; dos años después la misma marca de lejía sólo produjo esofagitis leve; la explicación está en variaciones cuantitativas y cualitativas del producto. Es evidente la falta de rigor científico en las evaluaciones clínicas y terapéuticas de las corrosiones del esófago, cuando se prescinde del examen visual directo.

Influencia de la Quimotripsina

Método. La eficacia antagonizante de la quimotripsina parenteral sobre ciertos procesos inflamatorios agudos nos sugirió su administración experimental en quemaduras esofágicas producidas por sustancias cáusticas.

Dosificación: Se inyectó por vía intramuscular 7,500 unidades Armour, divididas en tres dosis diarias. Se consideró que ésta era una dosis equivalente a la que se utiliza en la clínica humana. Cada cm³ de solución contiene 5,000 unidades de Armour.

Material: Se preparó 14 perros con la técnica descrita anteriormente y se les instiló en el esófago soluciones de hidróxido de sodio en 3 concentraciones diferentes: 2.5 N, 5 N y 10 N.

Resultados. La supervivencia de los animales empleados en este experimento fue muy breve. El único que sobrevivió 13 días desarrolló una estenosis apreciable del esófago.

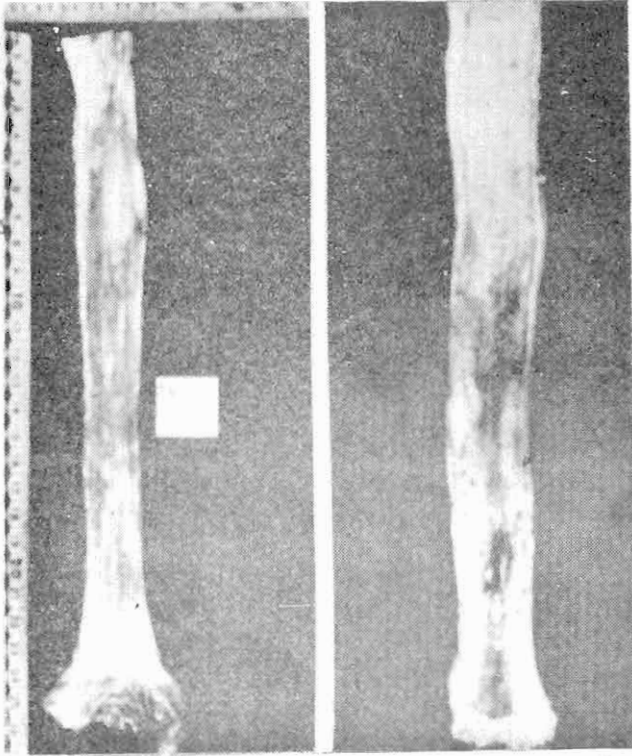
Discusión. Nuestro experimento no demostró beneficios inducidos por la quimotripsina en la fase aguda de la quemadura esofágica grave. Debe señalarse que la elevada mortalidad de este grupo de perros determinó que el material resultara insuficiente para juzgar una posible acción sobre la estenosis cicatricial. No hemos encontrado referencias en la literatura mundial sobre investigaciones similares en este capítulo de patología esofágica.

Influencia de la hormona adrenocorticotrópica

Método. Se preparó 9 perros en la forma general ya descrita y se les administró intramuscularmente la hormona adrenocorticotrópica en solución acuosa según el siguiente esquema: del primer al tercer día, 2 unidades por kilo de peso en 24 horas; y del tercer al décimo día, 1.5 unidades; del décimo día en adelante, una unidad por kilo de peso en 24 horas.

Resultados.— *Mortalidad:* Sobre un total de 9 perros, 4 fallecieron en el grupo tratado, 3 de ellos dentro de las primeras 48 horas, en shock. El animal restante sucumbió a los 21 días por perforación del esófago y compromiso subsiguiente de mediastino, pleura y pulmones.

Síntomas: Contrastando con lo observado en el grupo testigo, en los animales que recibieron el ACTH la disfagia se anotó con rapidez, aunque las lesiones del esófago diferían poco de las que se encontraban en los testigos.



Figs. 16 y 17.— Influencia del ACTH: ausencia de estenosis a los 13 días en 2 perros sobre un total de 3.

Aspecto macroscópico: Dentro de las 48 horas se encontró grados apreciables de edema, hemorragia y ulceración aproximadamente similares a los demostrados en los testigos. Se observó que en sólo 1 de los 3 animales sacrificados a los 13 días se había producido estenosis cicatricial (Figuras 16, 17 y 18); la misma baja incidencia de estrechez esofágica apareció en otros 3 perros examinados entre los 21 y 35 días

(Figuras 19 y 20). De modo que en este pequeño grupo de 6 animales que sobrevivieron 6 días después de la agresión, se desarrolló estenosis en un solo caso (1:4) mientras que en el grupo testigo la mostraron 4 animales de un total de 5 (4:5).

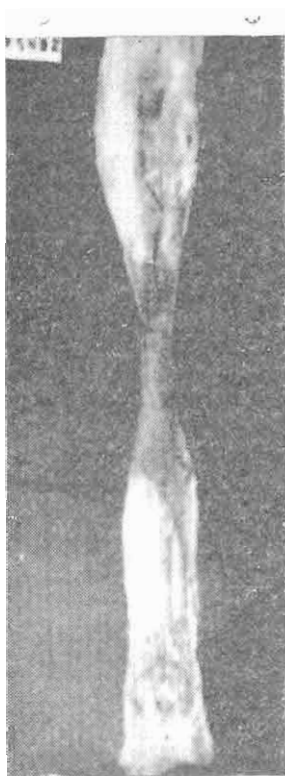
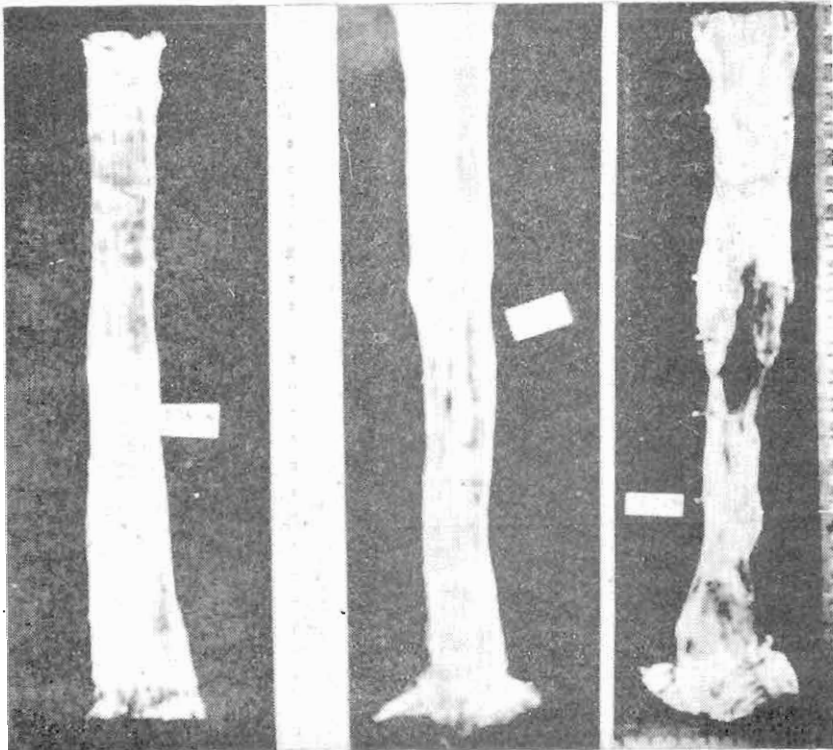


Fig. 18.— Estenosis cicatricial a los 13 días en el tercer animal tratado con ACTH.

Examen microscópico: El rasgo comparativo más importante fue la reducción de magnitud de la fibrosis en los esófagos de los animales estudiados a partir de los 13 días; no se alcanzaba la supresión, sino una reducción cuantitativa de la reacción conjuntiva cicatricial (Figuras 23 y 24).

Complicaciones: En 3 de los 9 animales que recibieron ACTCH ocurrieron perforaciones del esófago; en 2 casos antes de las 48 horas; en el tercero a los 21 días (3:9) (Figura 21). En el grupo testigo, 1 de 8 perros se complicó con perforaciones (1:8). Se notó mayor frecuencia de micro-abscesos en las paredes corroídas (Figura 22).

Discusión.— Las hormonas córticoadrenales y adrenocorticotrópica fueron introducidas en la terapéutica experimental y clínica de las quemaduras químicas del esófago sobre la base de la demostración de la acción inhibitoria de dichas hormonas sobre el fenómeno general de la cicatrización.

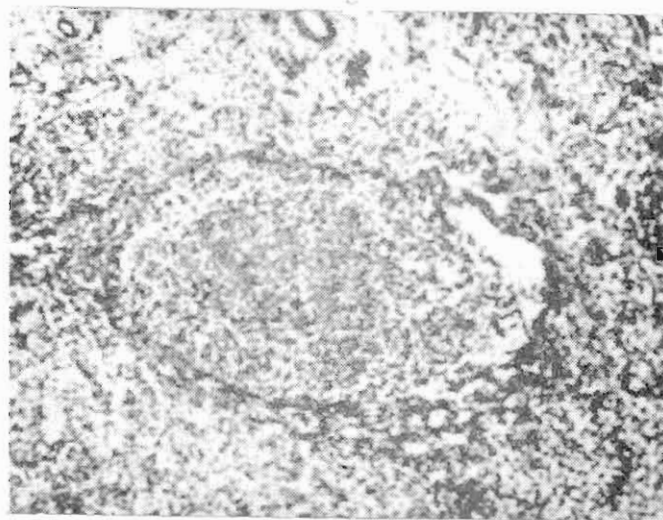


Figs. 19 y 20.— No había estenosis en 3 perros después de recibir ACTH de 21 a 35 días. Fig. 21.— Perforación del esófago a los 21 días de recibir ACTH.

Baker y Whitaker (1950) aplicaron extracto adrenal directamente sobre las heridas cutáneas en ratas, observando, durante un período limitado, interferencia con el tejido de granulación e inhibición de la proliferación de los fibroblastos y del endotelio de los capilares (8).

Ragan y colaboradores consiguieron suprimir la reactividad del tejido conjuntivo en las lesiones traumáticas de orejas de conejos, administrando, durante tres días previos, una elevada dosis de cortisoma, equivalente a 500 mg. diarios en seres humanos. Dosis menores de la hormona sólo atenuaron el proceso de granulación (106).

Ebert (1952) demostró que, en la cámara anterior del ojo del conejo, la cortisona modificaba la actividad de los pequeños vasos sanguíneos, aumentando el tono arteriolar, amenguando el daño a los endotelios arteriulares y venulares, y reduciendo el exudado y la diapedesis de leucocitos (44).



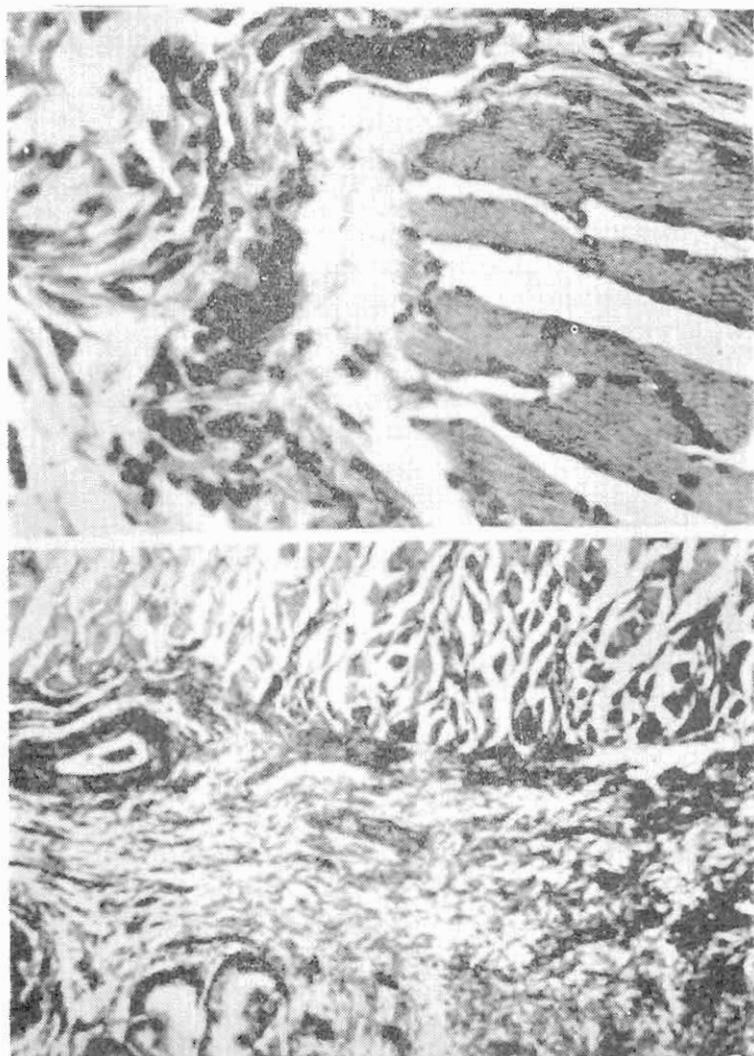
tratado con ACTH.

Fig. 22.— Micro-absceso intramural en el esófago de un perro

Quemaduras térmicas en cobayos, tratadas con cortisona por Moon (1952), evolucionaban con minimización de algunos rasgos de la inflamación aguda (diapedesis, hemorragia capilar y edema) pero sin mayor variación de otros (hiperemia e infiltración leucocitaria). Tales observaciones sugirieron que las hormonas corticoides ejercen su acción anti-inflamatoria mediante el aumento de la resistencia de las paredes capilares (94).

Los estudios experimentales que acabamos de resumir se circunscribieron a la cortisona y cierto extracto adrenal. Anteriormente, Taubenhauß y Anromin (1949) observaron que, de 22 esteroides elaborados por la corteza adrenal bajo el estímulo de la córticotropina, por lo menos la cortisona y la desoxicórticosterona eran antagónicas en su acción sobre la cicatrización; en efecto, en ratas normales la desoxicórticosterona produce capilarización abundante, granulación espesa, fibroplasia extrema, colagenización difusa y cicatrización rápida (124). En consecuencia, parecería que en la experimentación animal y en la tera-

péutica clínica sería preferible el uso de las hormonas esteroides adrenales para disminuir la fibrosis cicatricial. Esta inferencia ha sido es-



Figs. 23 y 24.— No se inhibió la fibrosis, aunque su gravedad era menor, en los animales tratados con ACTH.

tablecida por Kluyskens (1954) quien atribuyó al ACTH un efecto nocivo debido a la producción de desoxicórticosterona (74) y, más recientemente, por Tetu (129).

No hemos encontrado referencias sobre el uso experimental de ACTH en el problema particular que nos preocupa. Nuestro estudio ha demostrado que el ACTH reproduce, en las condiciones de nuestras observaciones, la acción ejercida por la cortisona en otras investigaciones.

Revisión de la Bibliografía

Rosemberg y colaboradores (1951) causaron quemaduras químicas del esófago en 14 conejos y administraron cortisona a 7 de ellos. Mientras que todos los testigos desarrollaron estenosis esofágica, en el grupo de animales tratados sólo se encontró una estenosis leve. Dos conejos tenían ulceraciones incompletamente cicatrizadas, sin reducción del calibre ni de la elasticidad. En uno la pared estaba muy adelgazada. En 3 el esófago era normal (109).

En la serie de Weisskopf (1952) todos los perros testigos que vivieron más de 35 días sufrieron una estenosis; pero, mientras no se libraron de ella los 15 perros tratados con cortisona y oxitetraciclina durante 6 semanas, el examen microscópico de este grupo puso en evidencia reducción de la reacción inflamatoria local, y de las granulaciones (137).

Floberg (1953) comunicó resultados similares (49).

En desacuerdo con los trabajos recién expuestos, Herlinger (1955) no observó ventajas derivadas del uso de la cortisona en un estudio de 12 perros tratados con penicilina, con penicilina y cortisona, o sólo con cortisona (61).

En el aspecto de la mortalidad y la morbilidad propias del uso de hormonas adrenales, Rosenberg (1951) notó que en un grupo de animales el número de muertos (10 en una serie de 17 conejos) era mayor que el registrado en los testigos (2:9). Su lista de complicaciones incluye: mediastinitis supurativa, empiema, absceso pulmonar y neumonía, absceso hepático y pequeños abscesos submucosos en el esófago. En un animal ocurrió una extensa ulceración del esófago, con hemorragia masiva y perforación terminal (109).

En el estudio complementario de Rosemberg (1953) la perforación espontánea del esófago ulcerado afectó a 5 de 44 conejos que recibieron cortisona (110). En nuestra serie, 3 a 9 perros sufrieron perforación del esófago mientras recibían ACTH; esta complicación ocurrió en 1 de 8 testigos.

ESTUDIOS CLINICOS: Revisión de la bibliografía.

La revisión de la literatura mundial ordenada cronológicamente muestra, al lado de algunas excelentes piezas de observación clínica analizadas con estrictez, muchas comunicaciones que exhiben uno o varios de los defectos siguientes: falta de exámenes endoscópicos; ninguna clasificación de las lesiones corrosivas iniciales; estrechez de la casuística; apresuramiento de la evaluación de los resultados definitivos; ausencia de información sobre la concentración de las sustancias corrosivas; ninguna diferenciación entre agresión suicida o equivocación; y, aún, relajamiento del rigor crítico científico.

Weiskopf (1952) trató con cortisona a un niño de 17 meses que había tomado cortisona, obteniendo un buen resultado (137). Smith, Comptom y Palmer (1953) fracasaron al administrar cortisona a un sujeto 10 días después de producida la quemadura; al tercer día del tratamiento hormonal ya el examen radiológico mostraba un estrechamiento uniforme, moderado, desde el esófago hasta el cardias, que se acentuó rápidamente. Los autores atribuyeron el fracaso a un retardo en la iniciación del tratamiento (118).

Kluyskens (1954) administró cortisona y penicilina a un enfermo que había ingerido 48 horas antes soda cáustica y en quien se demostró fuertes quemaduras de la epiglotis, pero no se practicó esofagoscopia; a la quinta semana las exploraciones clínica, radiológica y esofagoscópica eran normales; a los 2 meses no se encontraba estenosis (74);

También Dagradi (1954) y Da-Costa-Quinta (1954) se mostraron partidarios de la cortisona (31-30) en oposición a Holinger (1954) quien recomendaba prudencia ante el riesgo de aumentar la incidencia de perforaciones esofágicas, hemorragia y perforación gástricas y estenosis pilórica (65).

Burian (1955, 1956) informó haber tratado a todos sus pacientes con corticotropina y cortisona desde 1952. En 7 casos agudos, en estado de shock, logró una rápida recuperación. En 7 estenosis antiguas, pudo reducir el número de dilataciones durante un año (20). Una segunda serie consistía de 13 pacientes entre 27 y 72 años de edad con quemaduras agudas. Lejía y amoníaco habían sido ingeridos con igual frecuencia —cinco casos cada uno. De 4 pacientes en shock, uno murió a las 48 horas, habiendo comenzado el tratamiento a las 35 horas. Ocurrió estenosis en 4, correspondiendo 3 a la ingestión de lejía; se estimó que la dosis de hormonas fue insuficiente en 3 de estos casos. No hubo

perforaciones; un paciente cometió suicidio al 18º día de tratamiento (21).

Este autor ha recomendado que, dominado el proceso agudo, se examine completamente al paciente para descubrir contraindicaciones a la terapéutica con esteroides adrenales, y, en su ausencia, prescribir de 100 a 125 mg. diarios de cortisona tan pronto como sea posible y utilizando control esofagoscópico.

La duración promedio del tratamiento es de 4 a 6 semanas y se rige por la epitelización de las lesiones. Para la estenosis antigua es benéfica la combinación de cortisona y dilataciones transesofagoscópicas; las laceraciones producidas en el tejido cicatricial por las bujías dilatadoras curan así con un mínimo de proliferación conjuntiva reaccional obteniéndose un efecto más permanente (22).

Un agricultor de 40 años que confundió ácido sulfúrico con vino mostró en la endoscopia (93) una esofagitis ulcerosa que curó casi completamente después de recibir cortisona y penicilina durante 4 semanas (Mollica, 1955). No se realizó esofagoscopia ni radiología previas en 3 casos de Decroix (1955); 2 de ellos curaron sin secuela; el tercero desarrolló en 6 meses una estenosis incompleta, imposible de dilatar.

En dos niños tratados tardíamente por Autier (1955) la formación de tejido fibroso fue discreto; las estenosis, moderadas; y las maniobras dilatadoras, más fáciles (7).

Dos casos de corrosión de la parte superior del esófago por amoníaco, corroborada mediante esofagoscopia (Lund-Iversen, 1955) a los 7 y 9 días del accidente, respectivamente, cicatrizaron en 5 semanas habiendo recibido cortisona a partir del quinto y undécimo día (86).

Calderin y Brunetti (1955) informaron, sin detalles, sobre experiencias favorables con cortisona y penicilina. En cambio, Lemariey y colaboradores (1955) no pudieron evitar el desarrollo de estenosis extensas en dos casos tratados precozmente con cortisona (82).

Grez y colaboradores (1956) comunicaron su experiencia en 107 pacientes tratados durante 5 años con ACTH o corticoides. Sobre 72 casos agudos, recibieron corticoides 26 y ACTH 46. Aunque los autores emitieron su opinión de que el tratamiento es más efectivo en la fase aguda complicada por shock, la mortalidad en el grupo tratado fue igual a la del testigo. El 7% curó sin complicaciones, persistiendo "una muy pequeña disfagia que no progresa". En casi todos los casos, el shock, el dolor y la disfagia se aliviaron dentro de 24 horas. Sólo el 30% de los testigos curaron o quedaron levemente afectados (56).

Los mismos autores opinaron que la hormonoterapia sola no es efectiva en el cuadro crónico. En 18 de 35 casos obtuvieron buen resultado con dilataciones y hormonas; 9 (25%) quedaron con algunas molestias; 8 requirieron una intervención quirúrgica.

Tres de los 4 casos de Despons (1954 y 1956) fueron examinados a través del esofagoscopio, anotándose curación sin estenosis, o con discreta estrechez compatible con alimentación normal. Los mismos pacientes fueron tratados, además, con gastrostomía inmediata, antibióticos y dieta (37).

Ilic (1956) dio cortisona, estreptomina y penicilina a 31 enfermos que ingirieron ácido acético o hidróxido de sodio, haciendo la observación de que los resultados son menos satisfactorios en la quemadura por soda cáustica; en efecto, 8 de 16 casos curaron. Confirmó este autor que, con dosis altas, desaparece la disfagia casi completamente dentro de 24 hs. (68).

La aparición de supuración obliga a suspender la cortisona (Haford, 1956) (64).

Cuarentitrés casos integraron la serie de Terracol y colaboradores (1957): 15 (32%) curaron sin necesidad de dilataciones; 20 (47%) se recuperaron después de ser dilatados; 6 (14%) desarrollaron estenosis; y 3 (7%) sucumbieron. En su criterio, las hormonas no son una panacea y no curan todos los casos (127).

Wild (1956) atendió 3 casos, 1 de los cuales terminó en estrechamiento; atribuyó, "lógicamente", la curación de sus casos a la cortisona, reconociendo que, a veces, un tratamiento intensivo con antibióticos puede influir favorablemente por sí solo (138).

La apreciación global de la evolución de las lesiones en 20 casos agudos fue favorable según el informe de Sekowitch (1957) al Congreso de Otorrinolaringología de París. La regresión rápida de los fenómenos inflamatorios le permitió realizar la esofagoscopia en la segunda semana.

Kern (1957) trató con cortisona y ACTH 22 pacientes, de los cuales 19 eran niños y 3 tenían estenosis establecidas. Exámenes endoscópicos seriados demostraron reducción del eritema, el edema, la laxitud y la palidez del tejido de granulación, y aceleración de la epitelización (72).

El lysol generalmente no produce estenosis esofágica. Sin embargo, dos informes favorables al ACTH y a la Hidrocortisona corresponden a casos individuales tratados durante 2 y 3 semanas, respectivamente, sin evidencia de estrechamiento cicatricial (117, 54).

Daly (1957) opinaba que no debiera usarse la cortisona cuando coexisten quemaduras gástricas graves con las esofágicas, por el peligro de perforación (33).

Aubin (1957) perdió dos enfermos por perforación del esófago (5). En tres casos de quemaduras intensas tratadas precozmente con cortisona (Gaillard, 1958), las estenosis subsecuentes fueron muy importantes y requirieron dilatación. Esta serie constaba de 13 enfermos; 5 curaron completamente sin ayuda de dilataciones. Con tratamiento combinado, dos tercios de los enfermos se encontraban en excelente estado y no presentaron un problema quirúrgico (53).

Lederer (1958) opinaba que sería una injusticia declarar ineficaz a la cortisona por causa de algunos fracasos; el análisis de la morbilidad atribuida a la hormona, tal como la mediastinitis por perforación, muestra que esas complicaciones son las mismas que ocurrían antes de la era de la cortisona (81).

En las lesiones profundas y estenosis y, sobre todo circulares que amenazan claramente con estenosis ulterior, Sekulic (1958) recomienda usar las hormonas de tres a cinco días después del accidente y en los casos leves suspender la hormona cuando el examen de control muestra formación de granulaciones (116).

La disfagia desapareció entre el segundo y tercer día en 12 casos de Dolgorozheva (1958) que recibieron ACTH, pero en 2 de ellos no se evitó la estenosis (40).

Schonfeld (1958), cuya experiencia se ha circunscrito a niños, considera el tratamiento con antibióticos y cortisona como un extraordinario adelanto, pero en forma alguna admite la renuncia a los procedimientos usuales de dilatación precoz (115).

Si se tratara de uno de sus hijos, Lortat-Jacob (1958) lo sometería directamente a la cortisona y, después, a dilataciones; no lo operaría. Lo vigilaría durante años y lo haría dilatar con el convencimiento de que, además de haberse transformado completamente el pronóstico inmediato de las quemaduras y el de sus secuelas, en las estenosis antiguas se puede lograr un ablandamiento (85).

Flottes y colaboradores (1958) trataron con cortisona y antibióticos durante 10 a 12 días 9 casos de esofagitis corrosiva y lograron buenos resultados (51).

Cleveland y colaboradores (1959) trataron 14 a 23 niños que habían ingerido lejía con altas dosis de prednisona y tetraciclina y potasio oral; ocurrieron dos perforaciones instrumentales del esófago y una úlcera gástrica perforada (27).

Tetu y colaboradores (1959) usaron cortisona en 27 pacientes, y ACTH en 8, de los cuales 3 tenían lesiones benignas, y 5, lesiones graves o muy graves; concluyeron que el ACTH es menos efectivo que la cortisona y su acción se restringe a lesiones superficiales, siendo inefectiva en lesiones más profundas.

Curaron al 29.9%; asociando la dilatación, se recuperaron el 22%; estenosis dilatada ocurrió en 22.2%, y cerrada en 25.9%.

El valor de la terapia hormonal se restringe a los casos con lesiones superficiales. En la práctica, ACTH y cortisona no pueden evitar la organización de estenosis cicatriciales en presencia de deterioro profundo de la pared esofágica y pueden aumentar la tendencia a sangrar (129).

El período de gracia para dar esteroides se limita a las primeras 48 horas, según Yurich (1959), quien encontró que 8 de 10 niños respondían favorablemente; y los otros sufrieron estrechamiento pese a recibir dosis adecuadas (134).

Revisando el mismo material presentado por Grez (1956), Lira y Oyarzun (1959) consideraron curados a 35 de 104 pacientes. Pese a todos los tratamientos previos, 12 hubieron de ser operados.

La hormonoterapia sola debe ser revisada, ya que, "pacientes que en publicaciones anteriores parecían curados han presentado posteriormente estenosis esofágica y gástrica, por lo que creemos que el porcentaje de curación es inferior al que en un principio habíamos presentado" (83).

Dieciséis niños de un grupo de 13 fueron examinados con el esofagoscopio (Miller, 1959); la mayoría tenían hiperemia y edema iniciales; solamente uno mostraba una ulceración. Se les dio prednisona y antibióticos y fueron seguidos desde 1 hasta 3½ años; no ocurrieron estenosis ni complicaciones.

Ogura y colaboradores (1961) han operado 6 pacientes con estenosis extensa de la faringe y el esófago, en quienes habían fracasado los esteroides y antibióticos (98).

RESUMEN

Se produjo esofagitis corrosiva en 34 perros mediante la instilación transesofagoscópica de lejía comercial o soluciones de hidróxido de sodio y se estudió las lesiones existentes a los 13, 21 y 30 días de evolución.

En 8 animales se analizó la evolución espontánea de las lesiones corrosivas del esófago, comprobándose abundancia de fibroblastos jóvenes

nes, fibrosis incipiente y lesiones vasculares oclusivas hacia la segunda semana de la agresión. Entre los 21 y los 35 días la fibrosis se había hecho sobresaliente.

14 perros fueron divididos en tres subgrupos y vulnerados con soluciones de hidróxido de sodio en concentraciones crecientes (2.5 N, 5 N y 10 N). La mortalidad inmediata fue muy alta en los tres subgrupos. La gravedad del daño infringido aumentó en función directa de la concentración del agente corrosivo, demostrando que cualquier evaluación clínica o terapéutica debe considerar la influencia de este factor.

No se observó acción favorable de la quimiotripsina parenteral en el grupo de animales sometidos a la experiencia precedente.

La administración intramuscular de hormona adrenocorticotrópica a 9 animales permitió observar rápida atenuación de la disfagia y del proceso cicatricial, sin eliminarse la estenosis. Por otra parte, se registró en este grupo mayor número de perforaciones y micro-abscesos de las paredes corroídas.

La acción del ACTH resultó similar a la descrita para las hormonas córticoadrenales*.

ESOPHAGEAL STENOSIS DUE TO EXAGENOUS CHEMICAL INJURY

I. EXPERIMENTAL STUDIES

SUMMARY

Corrosive esophagitis was produced in 34 dogs by transendoscopic instillations of commercial lye or sodium hydroxide dilutions; post-mortem examinations were performed immediately and 13, 21 and 30 days after the injury.

The spontaneous progress of the esophageal lesions was followed in 8 animals. Early fibrosis and occlusive vascular lesions were encountered two weeks after corrosion of the esophagus; one to two weeks later the fibrotic changes were outstanding.

Esophageal burns were inflicted upon 14 dogs with either 2.5 N, 5 N or 10 N sodium hydroxide dilutions. The immediate mortality rate was

* Nota. La bibliografía de este trabajo aparecerá al fin de la segunda parte (Estudios Clínicos) que se publicará en el próximo número de los Anales,

very high in this group. There was direct correlation of caustic agent concentrations and severity of the lesions.

Parenteral chymotrypsin failed to exert a favorable effect on these subjects.

Prompt and consistent decrease of dysphagia and esophageal scarring was observed following intramuscular administration of adrenocorticotrophic hormone to 9 dogs. However, cicatricial strictures were not suppressed. A higher than average incidence of wall perforations and microabscesses was noted.

The quantitative and qualitative results of this study are similar to those formerly reported for the adrenocortical hormones.