



# DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LAS ENFERMEDADES DIGESTIVAS

Editores:

Dr. Juan Carlos Weitz Vattuone

Dr. Zoltán Berger Fleiszig

Dr. Samuel Sabah Telias

Dr. Hugo Silva Calcagni

Dr. Arnoldo Riquelme Pérez

## 2017





# DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LAS ENFERMEDADES DIGESTIVAS

Editores:

Dr. Juan Carlos Weitz Vattuone

Dr. Zoltán Berger Fleiszig

Dr. Samuel Sabah Telias

Dr. Hugo Silva Calcagni

Dr. Arnoldo Riquelme Pérez

2017

Registro de propiedad intelectual: A-283460  
ISBN: 978-956-7936-34-2

Sociedad Chilena de Gastroenterología  
El Trovador 4280 Oficina 909, Las  
Condes. Teléfono: (56 2) 23425004  
E-mail: schgastro@schge.cl  
Página web: www.sociedadgastro.cl

**Producción:**

**EDITORIAL** 

María Cristina Illanes  
2212 6384 - (09) 225 1534

Número de ejemplares:

IMPRESO EN SANTIAGO DE CHILE

Octubre 2017

Derechos Reservados/Prohibida su reproducción

## DIRECTORIOS

### SOCIEDAD CHILENA DE GASTROENTEROLOGÍA

<b>Presidente</b>	: Dr. Arnoldo Riquelme Pérez	
<b>Vicepresidente</b>	: Dr. Pablo Cortés González	
<b>Past-Presidente</b>	: Dr. Marco Arrese Jiménez	
<b>Secretaria General</b>	: Dra. Solange Agar Farné	
<b>Tesorero</b>	: Dr. Edmundo Aravena Torres	
<b>Directores</b>	: Dr. Carlos Agüero Luengo	Dr. Raúl Araya Jofré
	Dr. Michel Baró Aliste	Dr. José Chianale Bertolini
	Dr. Alberto Espino Espino	Dr. Robinson González Donoso
	Dr. Fernando Gómez Letelier	Dr. Patricio Ibáñez Lazo
	Dr. Raúl Lazarte Cuba	Dra. Leyla Nazal Ortiz
	Dr. Jaime Poniachik Teller	Dr. Edgar Sanhueza Bravo
	Dr. Jaime Zúñiga Moya	

### ASOCIACIÓN CHILENA DE ENDOSCOPIA DIGESTIVA

<b>Presidente</b>	: Dr. Robinson González Donoso	
<b>Vicepresidente</b>	: Dra. Carolina Heredia Peña	
<b>Past-Presidente</b>	: Dra. María Ester Bufadel Godoy	
<b>Directores</b>	: Dr. Raúl Araya Jofré	Dr. Ricardo Estela Petit
	Dra. Elisa Hernández Contreras	Dr. Cristián Montenegro Urbina
	Dr. Juan Pablo Ortega Rojas	Dr. Catalina Rojas Troncoso

### ASOCIACIÓN CHILENA DE HEPATOLOGÍA

<b>Presidente</b>	: Dr. Fernando Gómez Letelier	
<b>Vicepresidente</b>	: Dra. Leyla Nazal Ortiz	
<b>Past-Presidente</b>	: Dr. Francisco Fuster Saldías	
<b>Directores</b>	: Dr. Rodrigo Zapata Larraín	Dr. Carlos Benítez Gajardo
	Dra. Pamela Yaquich Saud	Dr. Katherine González Lagos
	Dr. Juan Pablo Arancibia Poch	Dr. Gustavo Bresky Ruiz
	Dr. Juan Pablo Roblero Cum	

---

## ÍNDICE

---

Nómina de autores _____	11
Prólogo	
<i>Dr. Juan Carlos Weitz Vattuone</i> _____	17
Dolor abdominal.	
<i>Dr. Carlos Defilippi Caffri</i> _____	23
Diarrea aguda.	
<i>Dra. Solange Agar Farné</i> _____	29
Diarrea crónica.	
<i>Dr. Raúl Araya Jofré</i> _____	35
Hemorragia digestiva alta.	
<i>Dr. Pablo Muñoz Dimitrov</i> _____	47
Hemorragia digestiva baja.	
<i>Dr. Roque Sáenz Fuenzalida</i> _____	55
Hemorragia digestiva de origen oscuro.	
<i>Dr. Alberto Espino Espino</i> _____	63
Embarazo y aparato digestivo.	
<i>Drs. Jaime Lubascher Correa y Humberto Reyes Budelovsky</i> _____	73
Inmunocompromiso y aparato digestivo.	
<i>Drs. Ricardo Estela Petit y Rodrigo Ponce De Luca</i> _____	91
Reflujo gastroesofágico.	
<i>Dra. María Teresa Vergara Albarracín</i> _____	105
Trastornos motores del esófago.	
<i>Dra. Claudia Defilippi Guerra</i> _____	113
Cáncer esofágico.	
<i>Dr. René Estay Gutiérrez</i> _____	121
Infección por <i>Helicobacter pylori</i> .	
<i>Dr. Antonio Rollán Rodríguez</i> _____	133
Úlcera péptica.	
<i>Dr. Arnoldo Riquelme Pérez</i> _____	145

Cáncer gástrico. <i>Drs. Fernando Fluxá García y Cristián Cruz Urrutia</i>	157
Linfoma MALT gástrico <i>Dra. Tamara Pérez Jeldres</i>	177
Tumores del estroma gastrointestinal. <i>Drs. Cristián Muñoz Troncoso y María Ester Bufadel Godoy</i>	185
Tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos. <i>Dr. Román Cabezón Gil</i>	191
Alergia alimentaria. <i>Dr. Germán Errázuriz Fernández</i>	199
Enfermedad celíaca. <i>Drs. Juan Carlos Weitz Vattuone y Ernesto Guiraldes Camerati</i>	215
Parasitosis intestinales. <i>Dr. Juan Carlos Weitz Vattuone</i>	225
Trastornos digestivos funcionales. <i>Dra. Ana María Madrid Silva</i>	231
Distensión abdominal. <i>Dr. Daniel Cisternas Camus</i>	239
Diarrea asociada a antibióticos. <i>Dr. Sergio Carvajal Cabrera</i>	245
Constipación. <i>Dr. Samuel Sabah Telias</i>	253
Isquemia mesentérica. <i>Dr. Alex Navarro Reveco</i>	267
Colitis ulcerosa. <i>Dr. Manuel Álvarez Lobos</i>	277
Enfermedad de Crohn. <i>Dr. Rodrigo Quera Pino</i>	285
Pólipos colónicos. <i>Dr. Eduardo Maiza Rodríguez</i>	293

---

Cáncer de colon y recto. <i>Drs. Christian Jensen Benítez y Pablo Cortés González</i> _____	303
Diverticulosis y diverticulitis. <i>Dra. María Paula Vial Cerda</i> _____	313
Cirugía bariátrica y metabólica. <i>Dr. Fernando Maluenda Gatica</i> _____	321
Colestasis. <i>Dr. Marco Arrese Jiménez</i> _____	331
Hepatitis aguda viral A y E. <i>Dr. Humberto Ibarra Vargas</i> _____	341
Hepatitis B. <i>Dra. Leyla M. Nazal Ortiz</i> _____	349
Hepatitis C. <i>Dr. Alejandro Soza Ried</i> _____	359
Hepatitis autoinmune. <i>Dr. Javier Brahm Barril</i> _____	369
Enfermedad por hígado graso no alcohólico. <i>Dr. Jaime Poniachik Teller</i> _____	373
Aumento asintomático de transaminasas. <i>Dr. Hugo Silva Calcagni</i> _____	379
Complicaciones de la cirrosis hepática. <i>Drs. Rosa M. Pérez Ayuso y Leyla Nazal Ortiz</i> _____	385
Daño hepático por tóxicos. <i>Dr. Fernando Gómez Letelier</i> _____	401
Enfermedades metabólicas hereditarias del hígado. <i>Dr. Rodrigo Zapata Larraín</i> _____	407
Falla hepática aguda. <i>Dra. Blanca Norero Muñoz</i> _____	423
Lesiones hepáticas benignas. <i>Dr. Francisco Fuster Saldías</i> _____	437



Hepatocarcinoma. <i>Drs. Jorge Contreras Basulto y Edgar Sanhueza Bravo</i>	445
Indicaciones, manejo general y seguimiento del trasplante hepático. <i>Drs. Lorena Castro Solari y Roberto Segovia Melero</i>	451
Litiasis biliar. <i>Dr. Juan F. Miquel Poblete</i>	463
Enfermedades no litíasicas de la vía biliar. <i>Dra. María de los Ángeles Gatica Ureta</i>	473
Cáncer de la vesícula biliar. <i>Dr. Xabier de Aretxabala Urquiza</i>	479
Pancreatitis aguda. <i>Dra. Carla Mancilla Asencio</i>	485
Pancreatitis crónica. <i>Dr. Zoltán Berger Fleiszig</i>	491
Lesiones quísticas del páncreas. <i>Dr. Guillermo Watkins Sepúlveda</i>	501
Cáncer de páncreas. <i>Dr. Juan Francisco Guerra Castro</i>	507
Tabla de prevención de hepatitis virales. <i>Dra. Karen Hola Chamy</i>	513
Profilaxis antibiótica en procedimientos endoscópicos digestivos (endocarditis bacteriana y otras infecciones asociadas). <i>Dr. Alex Díaz Molina</i>	519
Procedimientos endoscópicos digestivos en el embarazo. <i>Dr. Alex Díaz Molina</i>	523
Terapia anticoagulante y antiplaquetaria en procedimientos endoscópicos. <i>Dra. Karen Hola Chamy</i>	529
Scores y clasificaciones en gastroenterología. <i>Drs. Alexandra Ginesta Frings y Pamela Yaquich Saud</i>	535

---

## NÓMINA DE AUTORES

---

**Dra. Slange Agar Farné**

Hospital San Juan de Dios.  
Clínica INDISA.

**Dr. Manuel Álvarez Lobos**

Departamento de Gastroenterología, Pontificia Universidad Católica de Chile.

**Dr. Raúl Araya Jofré**

Servicio de Gastroenterología Hospital Militar de Santiago.  
Clínica de la Universidad de los Andes.

**Dr. Marco Arrese Jiménez**

Departamento de Gastroenterología, Escuela de Medicina y  
Centro de Envejecimiento y Regeneración, Departamento de Biología Celular y Molecular,  
Facultad de Ciencias Biológicas, Pontificia Universidad Católica de Chile.

**Dr. Zoltán Berger Fleiszig**

Sección de Gastroenterología, Departamento de Medicina.  
Hospital Clínico Universidad de Chile.

**Dr. Javier Brahm Barril**

Gastroenterología, Hospital Clínico Universidad de Chile.  
Departamento de Gastroenterología, Clínica Las Condes.

**Dra. María Ester Bufadel Godoy**

Servicio de Gastroenterología, Clínica Avansalud.  
Unidad de Gastroenterología, Integramédica.

**Dr. Román Cabezón Gil**

Integramédica Alto Las Condes.  
Clínica Santa María.

**Dr. Sergio Carvajal Cabrera**

Clínica Santa María.

**Dra. Lorena Castro Solari**

Clínica Las Condes.

**Dr. Daniel Cisternas Camus**

Clínica Alemana.

**Dr. Jorge Contreras Basulto**

Hospital Padre Hurtado.  
Clínica Alemana - Universidad del Desarrollo.

**Dr. Pablo Cortés González**

Unidad de Gastroenterología Clínica Alemana-Universidad del Desarrollo.

**Dr. Cristián Cruz Urrutia**

Hospital San Juan de Dios.

**Dr. Xavier de Aretxabala Urquiza**

Hospital FACH.

Clínica Alemana de Santiago.

**Dr. Carlos Defilippi Caffri**

Gastroenterología, Integramédica.

**Dra. Claudia Defilippi Guerra**

Servicio de Gastroenterología.

Hospital Clínico Universidad de Chile-Clinica Las Condes.

**Dr. Germán Errázuriz Fernández**

Servicio de Pediatría. Unidad de Gastroenterología Pediátrica. Clínica Las Condes.

**Dr. Alberto Espino Espino**

Departamento de Gastroenterología, Pontificia Universidad Católica de Chile.

**Dr. Ricardo Estela Petit**

Instituto Chileno Japonés de Enfermedades Digestivas.

Hospital Clínico San Borja-Arriarán.

Departamento de Medicina. Campus Centro. Facultad de Medicina. Universidad de Chile.

**Dra. María de los Ángeles Gatica Ureta**

Hospital Padre Hurtado.

Clínica Alemana.

**Dra. Alexandra Ginesta Frings**

Hospital Padre Hurtado.

Clínica Alemana.

**Dr. René Estay Gutiérrez**

Clínica Santa María.

Instituto de Diagnóstico Gastroenterológico.

**Dr. Fernando Fluxá García**

Clínica Las Condes.

**Dr. Francisco Fuster Saldías**

Hospital Gustavo Fricke, Viña del Mar.

**Dr. Fernando Gómez Letelier**

Servicio de Gastroenterología, Hospital del Salvador.  
Servicio de Gastroenterología, Clínica Alemana de Santiago.

**Dr. Juan Francisco Guerra Castro**

Departamento de Cirugía Digestiva, Pontificia Universidad Católica de Chile.

**Dr. Ernesto Guiraldes Camerati**

Universidad Mayor.

**Dra. Karen Hola Chamy**

Hospital Naval Viña del Mar.

**Dr. Humberto Ibarra Vargas**

Universidad Austral de Chile.

**Dr. Christian Jensen Benítez**

Cirugía, Universidad del Desarrollo.  
Servicio de Cirugía, Universidad de Chile.

**Dr. Jaime Lubascher Correa**

Departamento de Gastroenterología, Clínica Las Condes.

**Dra. Ana María Madrid Silva**

Sección de Gastroenterología, Hospital Clínico Universidad de Chile.

**Dr. Eduardo Maiza Rodríguez**

Clínica Las Lilas.  
Instituto de Diagnóstico Gastroenterológico.

**Dr. Fernando Maluenda Gatica**

Clínica Las Condes.

**Dra. Carla Mancilla Asencio**

Hospital Clínico Universidad de Chile.  
Clínica Las Lilas.

**Dr. Juan Francisco Miquel Poblete**

Departamento de Gastroenterología, Facultad de Medicina,  
Pontificia Universidad Católica de Chile.

**Dr. Alex Díaz Molina**

Hospital Naval Almirante Nef, Viña del Mar.  
Clínica Ciudad del Mar-Centro de diagnóstico digestivo (CEDID), Viña del Mar.

**Dr. Pablo Muñoz Dimitrov**

Hospital Clínico Universidad de Chile.  
Clínica Las Condes.

**Dr. Cristián Muñoz Troncoso**

Servicio de Gastroenterología, Clínica Tabancura.  
Unidad de Trasplante Hepático, Hospital del Salvador.

**Dr. Alex Navarro Reveco**

Clínica Alemana Santiago.

**Dra. Leyla Nazal Ortíz**

Clínica Las Condes.

**Dra. Blanca Norero Muñoz**

Departamento de Gastroenterología, Facultad de Medicina,  
Pontificia Universidad Católica de Chile.  
Departamento de Gastroenterología, Hospital Sótero del Río.

**Dra Rosa M. Pérez Ayuso**

Gastroenterología, Integramédica.

**Dra. Tamara Pérez Jeldres**

Pontificia Universidad Católica de Chile.  
Hospital San Borja-Arriarán.

**Dr. Jaime Poniachik Teller**

Hospital Clínico Universidad de Chile.

**Dr. Rodrigo Ponce De Luca**

Instituto Chileno Japonés de Enfermedades Digestivas.  
Hospital Clínico San Borja-Arriarán.  
Departamento de Medicina. Campus Centro. Facultad de Medicina. Universidad de Chile.

**Dr. Rodrigo Quera Pino**

Servicio de Gastroenterología, Clínica las Condes.

**Dr. Humberto Reyes Budelovsky**

Universidad de Chile, Facultad de Medicina.  
Departamento de Medicina Oriente e Instituto de Ciencias Biomédicas,  
Hospital del Salvador. Santiago de Chile.

**Dr. Arnoldo Riquelme Pérez**

Departamento de Gastroenterología. Centro de Educación Médica. UDA Ciencias de la Salud.  
Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

**Dr. Antonio Rollán Rodríguez**

Unidad de Gastroenterología. Clínica Alemana de Santiago.  
Facultad de Medicina, Clínica Alemana, Universidad del Desarrollo.

**Dr. Samuel Sabah Telias**

Departamento de Gastroenterología, Clínica Las Condes.

**Dr. Roque Sáenz Fuenzalida**

Facultad de Medicina, Clínica Alemana-Universidad del Desarrollo.

**Dr. Edgar Sanhueza Bravo**

Clínica Alemana-Universidad del Desarrollo.

**Dr. Roberto Segovia Melero**

Clínica Las Condes.

**Dr. Hugo Silva Calcagni**

Instituto de Diagnóstico Gastroenterológico.

**Dr. Alejandro Soza Ried**

Departamento de Gastroenterología, Pontificia Universidad Católica de Chile.

**Dra. María Teresa Vergara Albarracín**

Servicio de Medicina Interna. Departamento de Gastroenterología.  
Hospital Naval Almirante Nef. Viña del Mar.

**Dra. María Paula Vial Cerda**

Departamento de Gastroenterología, Clínica Alemana de Santiago.

**Dr. Guillermo Watkins Sepúlveda**

Cirugía, Clínica Bicentenario.

**Dr. Juan Carlos Weitz Vattuone**

Instituto de Diagnóstico Gastroenterológico.  
Integramédica Barcelona.

**Dra. Pamela Yaquich Saud**

Hospital San Juan de Dios.  
Clínica INDISA.

**Dr. Rodrigo Zapata Larraín**

Unidad de Gastroenterología. Clínica Alemana.  
Facultad de Medicina, Universidad del Desarrollo.

---

## PRÓLOGO

---

En el año 2002 publicamos la primera edición del Manual de Diagnóstico y Tratamiento de las Enfermedades Digestivas, siguiendo las directrices de la Sociedad Chilena de Gastroenterología respecto del perfeccionamiento continuo de sus socios.

Inicialmente fue pensado como un texto de consulta para nuestros socios y becarios de la especialidad. Desde la primera edición y especialmente las últimas dos (2008 y 2013), se fue transformando en libro de apoyo para los cursos de Gastroenterología de pregrado de los estudiantes de Medicina de las distintas Facultades de Medicina del país, así como texto de consulta habitual en Medicina General, Medicina Interna y Familiar.

En esta cuarta edición 2017, cuya distribución se lanzará en el XLIV Congreso Chileno de Gastroenterología, hemos actualizado los capítulos desarrollados en las ediciones previas así como hemos aumentado su número llegando a 57, donde se abarcan temas de actualidad y de mayor prevalencia. Con este propósito, solicitamos la colaboración a distinguidos miembros de nuestra sociedad, a quienes agradecemos haber dedicado parte de su tiempo a confeccionar los capítulos correspondientes.

Esta nueva edición está dedicada a nuestros socios y becarios, así como a los estudiantes de Medicina y becados de Medicina Interna de nuestro país.

Agradecemos el trabajo de los otros miembros del Comité Editorial así como el grupo de trabajo de la editorial IKU, quienes se han esmerado para lograr el objetivo trazado.

La edición actual ha sido apoyada por distintos laboratorios farmacéuticos a quienes agradecemos su colaboración.

***Dr. Juan Carlos Weitz Vattuone***  
*Editor Jefe*

---

# DOLOR ABDOMINAL

---

*Dr. Carlos Defilippi Caffri*

El dolor es definido como una experiencia sensorial desagradable y su alivio es considerado como un derecho humano básico. El dolor abdominal es experimentado por casi todas las personas a lo largo de la vida, independiente de la edad, género o condición social. Puede ser causado por trastornos leves y autolimitados o bien por patologías graves que pueden poner en peligro la vida. Estudios han demostrado que es motivo de 2,8% de las consultas de médicos generales y que en aproximadamente un tercio no es posible establecer el diagnóstico.

El médico deberá poseer los conocimientos adecuados para reconocer las características clínicas de los cuadros que pueden causar dolor abdominal y deberá considerar: a) que el dolor percibido a nivel de abdomen, se puede generar no sólo en la cavidad abdominal, sino que a partir de la cavidad pelviana, pared abdominal, sínfisis pubiana y retroperitoneo; b) que existen presentaciones clínicas atípicas; c) que en ocasiones tendrá que enfrentar patologías poco habituales y d) que algunas condiciones del paciente como edad avanzada, inmunodeficiencia y otras deben ser consideradas en forma especial.

Suele manifestarse en tres formas: a) dolor visceral que es de carácter sordo, difuso, mal localizado y que se genera en vísceras huecas a partir de diferentes estímulos: distensión, tracción del mesenterio, isquemia y estímulos químicos, entre otros los mediadores endógenos de la inflamación; b) dolor parietal típicamente agudo y bien localizado, que resulta de la irritación del peritoneo parietal y c) dolor referido: que se origina a partir de estímulos nociceptivos originados en la cavidad abdominal y que se perciben a distancia.

En el diagnóstico y manejo del dolor abdominal suelen analizarse por separado el dolor agudo y crónico; arbitrariamente se ha utilizado para su diferenciación un intervalo entre 3 y 6 meses, siendo a veces difícil establecer un límite desde un punto de vista clínico.

## **Dolor abdominal agudo**

Es la causa de 5 a 10% de las consultas en servicios de urgencia. Establecer la etiología del dolor suele ser difícil, dos estudios recientes en USA y Europa han demostrado que en aproximadamente 30% de las consultas de urgencia no fue posible establecer el diagnóstico y en un estudio nacional se observaron cifras menores. La anamnesis sigue siendo fundamental, un estudio ha demostrado que ésta suele llevar un diagnóstico correcto en 76% de las consultas de urgencia y que la principal causa de diagnóstico errado fue una anamnesis inadecuada.

Se recomienda seguir ciertos criterios al investigar el síndrome de dolor abdominal agudo:



- a) Forma de comienzo (aguda o insidiosa).
- b) Localización: Puede orientar hacia los órganos involucrados de acuerdo a su origen embriológico (Tabla 1) o hacia determinado cuadro clínico (Tabla 2).

**Tabla 1. Localización del dolor según origen embriológico**

<b>Órganos proximales al ángulo de Treitz</b>	
Esófago distal Estómago y duodeno proximal Hígado vía biliar y bazo	} EPIGASTRIO
<b>Órganos entre el ángulo de Treitz y el ángulo hepático del colon</b>	
Duodeno distal Intestino delgado Colon proximal	} REG. PERIUMBILICAL
<b>Órganos distales al ángulo hepático del colon</b>	
Colon distal Recto	} HIPOGASTRIO

**Tabla 2. Localización del dolor**

<b>Cuadrante superior derecho</b>	<b>Epigastrio</b>	<b>Cuadrante superior izquierdo</b>
Patología biliar, hepatitis, absceso hepático, pancreatitis, úlcera péptica, apendicitis retrocecal, nefrolitiasis, pielonefritis, neumonía, embolia pulmonar, neumotórax	Úlcera péptica-gastritis Patología biliopancreática Esofagitis Infarto del miocardio Pericarditis Pancreatitis	Úlcera péptica Pancreatitis Rotura - infarto esplénico Nefrolitiasis, pielonefritis Neumonía, absceso sub-frénico Embolia pulmonar, neumotórax
<b>Reg. Periumbilical</b>		
Obstrucción intestinal Apendicitis, gastroenteritis, aneurisma aorta abdominal (complicado)		
<b>Cuadrante inferior derecho</b>	<b>Hipogastrio</b>	<b>Cuadrante inferior izquierdo</b>
Apendicitis Adenitis mesentérica Vólvulo cecal Diverticulitis Ileocolitis Pat. aneal inflamatoria Embarazo ectópico Nefrolitiasis Hernia inguinal Torsión testicular	Patología aneal Proctocolitis Diverticulitis Cistitis, prostatitis	Diverticulitis Apendagitis Pat. aneal inflamatoria Embarazo ectópico Nefrolitiasis Hernia inguinal Torsión testicular
<b>Difuso</b>		
Gastroenteritis, obstrucción intestinal, peritonitis, isquemia mesentérica, quetoacidosis diabética, porfiria, vasculitis		

- c) La irradiación del dolor (Tabla 3).
- d) Factores que modifican el dolor (Tabla 4).
- e) Antecedentes clínicos: Pueden sugerir una asociación con determinada patología:
- **Dolor recurrente con iguales características:** coleditiasis, nefrolitiasis, diverticulitis.
  - **Diabetes:** pancreatitis.
  - **Fibrilación auricular y trombosis venosa profunda:** isquemia mesentérica.
  - **Cocaína:** isquemia mesentérica.
  - **Cirugías abdominales previas:** obstrucción intestinal.

Tabla 3. Origen del dolor

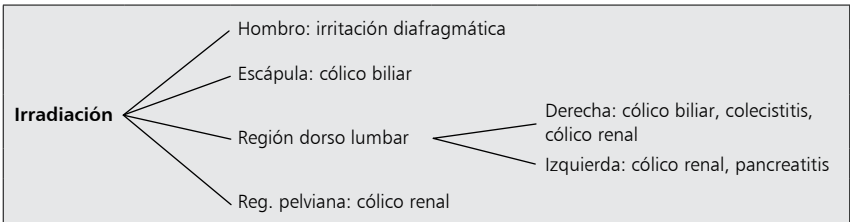
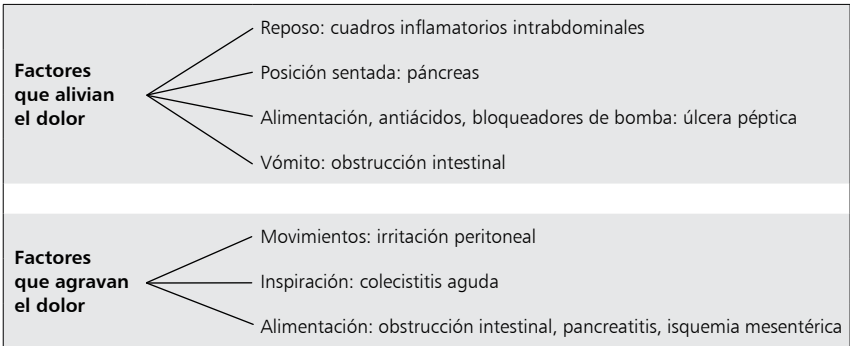


Tabla 4. Factores que modifican el dolor



Es importante investigar la presencia de síntomas asociados:

**Anorexia**, no siempre presente en patologías severas, sólo se ha observado en 68% de pacientes con apendicitis aguda, porcentaje que baja a la mitad en pacientes añosos.

**Vómitos**, es un síntoma frecuente casi siempre presente en la obstrucción intestinal. Sus características orientan hacia la evolución del cuadro clínico, la presencia o ausencia de bilis o sangre puede ser orientadora.

**Diarrea:** Suele ser acompañante de condiciones más benignas, pero en ningún caso permite excluir patologías más graves, siendo común en la isquemia mesentérica.

El clínico deberá considerar algunas condiciones especiales en el diagnóstico y manejo del dolor abdominal agudo, entre otras, la edad avanzada debido a varios factores entre ellos, la dificultad para obtener una adecuada historia clínica, ausencia de una respuesta fisiológica (ej. fiebre, leucocitosis), uso frecuente de fármacos (antiinflamatorios no esteroideos) y presencia de manifestaciones clínicas atípicas. Otros pacientes que merecen un análisis especial son los portadores de inmunodeficiencia y los trasplantados. Finalmente, deberá tomarse en consideración la posibilidad de enfrentar una causa poco frecuente de dolor abdominal, como: la migraña abdominal, la linfadenitis mesentérica, la apendagitis mesentérica y patologías metabólicas o endocrinas.

Algunas patologías extraabdominales que pueden cursar con dolor abdominal tienen particular importancia: La insuficiencia coronaria, más frecuente en mujeres mayores de 70 años y diabéticas, la quetoacidosis diabética, la embolia pulmonar en que el dolor se origina por congestión hepática o irritación diafragmática y la insuficiencia cardíaca congestiva.

### ***Examen físico***

Es importante efectuar un examen físico completo y en especial un cuidadoso examen del abdomen mediante inspección, palpación y auscultación. No hay evidencias que el tacto rectal o vaginal sea una herramienta útil en todos los pacientes, su utilización debe depender de las características de cuadro clínico. En Macaluso y cols. se describe una detallada evaluación de los diferentes signos descritos para el estudio de pacientes con dolor abdominal agudo.

Ante la sospecha clínica de una patología orgánica grave, la tomografía axial computada puede ser utilizada como primera opción. La ecotomografía abdominal puede ser útil cuando se sospecha patología biliar, renal o pélvica. La radiografía simple de abdomen tiene un valor limitado, pero puede revelar aire libre en la cavidad peritoneal (perforación de víscera hueca) o niveles hidroaéreos en la obstrucción intestinal.

La mayoría de los estudios indican que la analgesia no altera el diagnóstico en estos pacientes y se hace indispensable en caso de dolor intenso y prolongado.

### **Dolor abdominal crónico**

Es un motivo frecuente de consulta ambulatoria tanto para el médico general como para el gastroenterólogo, siendo necesario diferenciar entre el dolor de carácter orgánico, de aquel de origen funcional. Deben investigarse sistemáticamente síntomas de alarma como: rectorragia, baja de peso, anemia, cambios en el hábito intestinal, el carácter nocturno y la irradiación al dorso; considerar factores como la edad y antecedentes familiares. Las causas más comunes de dolor abdominal crónico se detallan a continuación:

<b>Digestivo</b>	Colelitiasis, coledocolitiasis Úlcera péptica Pancreatitis crónica Cáncer de páncreas Sub-oclusión intestinal Pseudo-obstrucción intestinal Invaginación intestinal Enf. de Crohn Diverticulitis Isquemia mesentérica Gastroparesia Dispepsia
<b>Metabólico/genético</b>	Porfiria aguda intermitente Anemia de células falciformes Quetoacidosis diabética Enf. de Addison Intoxicación plúmbica
<b>Neurológico</b>	Radiculopatías (diabetes) Compresión nerviosa o radicular
<b>Ginecológico</b>	Endometriosis Ovulación
<b>Renal</b>	Litiasis
<b>Otros</b>	Dolor de la pared abdominal

El dolor abdominal se presenta en varios de los denominados trastornos funcionales del tubo digestivo, entre ellos: la dispepsia funcional (síndrome de dolor epigástrico), en el síndrome de intestino irritable y en los síntomas funcionales de la vesícula y esfínter de Oddi.

En Roma IV se cambió la denominación dolor abdominal funcional por el de dolor gastrointestinal centralmente mediado, en el que se reconocen dos subgrupos, el síndrome de dolor abdominal mediado centralmente y el síndrome de intestino asociado al uso de narcóticos. El dolor centralmente mediado es menos frecuente que otros trastornos funcionales, tiene algunos aspectos característicos, como su carácter continuo, ausencia de asociación con eventos fisiológicos (alimentación, defecación) y alteración de la vida cotidiana. Su fisiología es compleja y no está completamente diferenciada de otros trastornos funcionales del tubo digestivo. El síndrome de intestino asociado al uso de narcóticos tiene un carácter crónico o frecuentemente recurrente que se agrava con el retiro y mejora con el uso de narcóticos.

Algunas condiciones parecen situarse en la frontera entre el dolor funcional y orgánico, es el caso de la disfunción del esfínter de Oddi y la pancreatitis crónica.

En resumen, tanto el dolor abdominal agudo como el crónico, representan un aspecto relevante en el ejercicio profesional de médicos generales, internistas y gastroenterólogos, el estudio de la etiología suele estar asociado a un costo elevado, riesgos y hallazgos no relacionados con la patología del paciente con las consecuentes terapias

inadecuadas. Todos los análisis sistemáticos concluyen que la anamnesis detallada y el examen físico junto con una evaluación juiciosa del cuadro clínico, siguen siendo los elementos más importantes en el manejo del dolor abdominal.

## Referencias

1. Viniol A, Keunecke C, Biroga T, et al. Studies of the symptom abdominal pain-a systematic review and meta-analysis. *Fam Pract* 2014; 31: 517-29.
2. Natesan S, Lee J, Volkamer H, Thoureen T. Evidence-based medicine approach to abdominal pain. *Emerg Med Clin N Am* 2016; 34: 165-90.
3. Palmer J, Pontius E. Abdominal pain mimics. *Emerg Med Clin N Am* 2016; 34: 409-23.
4. Mayumi T, Yoshida M, Tazuma S, et al. The practice guidelines for primary care of acute abdomen. *Jpn J Radiol* 2016; 34: 80-115.
5. Macaluso C, McNamara R. Evaluation and management of acute abdominal pain in the emergency department. *Inter J Gen Med* 2012; 5: 789-97.
6. Cervellin G, Mora R, Ticinesi A, et al. Epidemiology and outcomes of acute abdominal pain in a large urban Emergency Department: retrospective analysis of 5,340 cases. *Ann Transl Med* 2016; 19: 362-9.
7. Magidson P, Martínez J. Abdominal pain in the geriatric patient. *Emerg Med Clin N Am* 2016; 34: 559-74.
8. Mendelson R. Imaging for chronic abdominal pain in adults. *Aust Prescr* 2015; 38: 49-54.
9. Keefer L, Drossman D, Gunthrie E, et al. Centrally mediated disorders of gastrointestinal pain. *Gastroenterology* 2016; 150: 1408-19.
10. Koop H, Koprđova S, Schürmann C. Chronic abdominal wall pain. *Dtsch Arztebl Int* 2016; 113: 51-7.

---

# DIARREA AGUDA

---

*Dra. Solange Agar Farné*

## Definición

Se ha establecido en forma arbitraria la definición de diarrea como el aumento del contenido líquido de las deposiciones y/o aumento de la frecuencia (más de 3 veces al día). El término disentería se asocia a sangre en las deposiciones, indicando presencia de enteropatógenos invasores, que se asocian a fiebre y dolor abdominal intenso.

La mayoría de los episodios de diarrea aguda son autolimitados y duran menos de 24-48 h, sin embargo, esta puede extenderse hasta 14 días, si se prolonga más de ese período, se define como diarrea prolongada.

Entidad diferente es la pseudodiarrea, producida por impactación fecal en el recto o por incontinencia fecal (paso involuntario de heces por canal anal).

## Epidemiología

La diarrea sigue siendo un problema prevalente a nivel mundial, a pesar de haber mejorado las condiciones de higiene. En el año 2012, la Organización Mundial de la Salud (OMS), reportó sobre dos mil millones de casos de diarrea en un año y de estos, hubo 1,9 millones de muertes de niños menores de 5 años. En Estados Unidos, se estima un costo anual de US \$145 billones atribuibles a esta entidad.

En la Encuesta Nacional de Salud realizada en Chile el año 2010, se reportó que 18% de los entrevistados había presentado diarrea en los 15 días previos, sin diferencia de género.

En nuestro país, se presentan más de 8 mil consultas semanales por diarrea, según los registros del Departamento de Epidemiología del Ministerio de Salud.

## Etiopatogenia

Las causas más frecuentes de diarrea aguda son las infecciones (virus, bacterias y parásitos) y menos del 20% son atribuibles a otras causas como drogas, sustancias químicas, antibióticos, entre otros.

En la diarrea infecciosa, la principal forma de contagio es la vía fecal oral a través de la contaminación de alimentos o de aguas, contacto persona a persona o contacto directo con materia fecal.

Los agentes infecciosos varían según el desarrollo socioeconómico del país, siendo en Estados Unidos el Norovirus la principal causa de diarrea aguda en el adulto (50%) a diferencia de países en desarrollo que se aíslan con mayor frecuencia bacterias como *Campylobacter*, *Salmonella*, *Shigella* y *Escherichia coli*. Se debe pensar en parásitos en diarreas de más de 7 días de duración y en pacientes inmunocomprometidos, siendo las más frecuentes *Giardia lamblia*, *Entamoeba histolytica* y *Cryptosporidium sp.*

## Mecanismos fisiopatológicos de la diarrea

La diarrea es una consecuencia de la disfunción en el transporte de agua y electrolitos a nivel intestinal.

Los mecanismos patogénicos que ocasionan diarrea están directamente relacionados con los agentes causales que la producen. En la Tabla 1 se describen los mecanismos y los patógenos más frecuentes relacionados.

### Enfrentamiento: ¿Qué hacer ante un paciente con diarrea aguda?

Una buena anamnesis nos permitirá orientar la posible etiología y los diagnósticos diferenciales. La anamnesis debe incluir datos epidemiológicos (como el consumo de alimentos, el tiempo de latencia desde la ingesta, ruralidad y el tipo de alimento consumido), si existen más casos relacionados, uso previo de antibióticos y/o viajes recientes.

Se deben detallar las comorbilidades, que pueden empeorar el pronóstico, como son la presencia de inmunosupresión (enfermedades hematológicas, infección por VIH, trasplante de órganos, tratamientos biológicos por enfermedades autoinmunes o pacientes oncológicos) o enfermedades crónicas graves (insuficiencia renal crónica o hepatopatías crónicas descompensadas).

En el examen físico se debe determinar presencia de fiebre, grado de deshidratación y nivel de conciencia, el cual puede estar deteriorado o comprometido en casos graves, debiéndose buscar lesiones en piel que puedan orientar a algún agente en particular como el Enterovirus.

La mayoría de los casos (90%) tienden a ser leves y autolimitados, por ello es de vital importancia reconocer aquellos cuadros más graves y tratarlos en forma oportuna y precoz.

**Tabla 1. Tipos de diarrea según mecanismo fisiopatológico**  
(Adaptado de Humphries R, Linscott A. 2015)

Parámetros	Secretora	Inflamatoria	Invasora
Localización	Intestino delgado proximal	Colon	Intestino delgado distal
Tipo de enfermedad	Diarrea acuosa	Disentería	Fiebre entérica
Mecanismo	Enterotoxina/adherencia bacteriana/invasión que lleva a excreción de agua y electrolitos	Invasión bacteriana o citotoxinas que genera daño en la mucosa e inflamación	Bacteria penetra la mucosa e invade el sistema retículo endotelial
Patógenos clásicos	<i>Vibrio cholerae</i> , ETEC, <i>Bacillus cereus</i> , <i>S. aureus</i>	<i>Shigella</i> , <i>Campylobacter</i> , <i>Clostridium difficile</i>	<i>Salmonella typhi/paratyphi</i> , <i>Yersinia enterocolitica</i>

ETEC: *E. coli* enterotoxigénico.

Se consideran cuadros leves aquellos que presentan una frecuencia diaria menor de 8 deposiciones, afebriles, dolor abdominal poco intenso y ausencia de signos de deshidratación, y cuadros graves donde la diarrea se extiende más de 5 días, presentan fiebre sobre 38,5°C, sangre en las deposiciones, deshidratación, compromiso de conciencia y/o dolor abdominal intenso, empeorando su pronóstico en aquellos pacientes mayores de 70 años, inmunocomprometidos y embarazadas, donde eventualmente se requeriría hospitalización y manejo más invasivo.

### **Enfoque diagnóstico: ¿Cuándo y cómo estudiar?**

La mayoría de los pacientes con diarrea aguda presentan un curso clínico leve de no más de 3 días de duración, no requiriendo mayor estudio ni tratamiento específico. Aquellos casos que presentan un cuadro prolongado (más de 7 días de evolución) o diarreas graves con síntomas moderados a severos, la Asociación Americana de Gastroenterología recomienda realizar exámenes generales tales como hemograma VHS, proteína C reactiva, electrolitos plasmáticos, calcio, fósforo, magnesio, nitrógeno ureico y estudio en deposiciones. Lo mismo para pacientes que requieren hospitalización y presentan disentería.

La recomendación actual es realizar, PCR múltiple (Filmarray GI), técnica rápida y sencilla que permite detectar material genético del patógeno, pudiendo identificar 23 agentes (14 bacterias, 5 virus y 4 parásitos) con una sensibilidad del 100% y especificidad 98,4%, ya que los métodos tradicionales de diagnóstico como leucocitos fecales, coprocultivo, estudio parasitológico, Ziehl Neelsen, entre otros, son de rendimiento variable y los resultados demoran un tiempo a veces muy largo.

### **Tratamiento**

Una dieta baja en fibras e hidratación oral es suficiente para la mayoría de los casos de curso leve. Con respecto al uso de fármacos, los agentes antidiarreicos absorbentes (hidróxido de aluminio) no alteran el curso de la enfermedad ni disminuyen la pérdida de líquidos y pueden usarse para dar cierto control sobre defecación, la loperamida aumenta la absorción de agua y electrolitos, disminuye la motilidad y secreción intestinal, debe indicarse con precaución y no sobrepasar los 16 mg en 24 h, está contraindicada en diarrea por agentes enteroinvasores. También pueden utilizarse agentes antisecretores como el subsalicilato de bismuto y racecadotril (inhibidor de encefalinasas que disminuye la secreción intestinal) tendría utilidad en diarreas leves a moderadas con beneficios similares a la loperamida, pero con menores efectos adversos, utilidad especial en diarreas secretoras como la de Rotavirus.

Los Probióticos sólo se recomiendan en diarreas secundarias al uso de antibióticos. La evidencia no apoya el uso de terapia antimicrobiana empírica en diarrea aguda, exceptuando los casos donde la probabilidad de infección bacteriana sea alta. Si los tests diagnósticos, indican un microorganismo específico podemos guiar la terapia según etiología (Tabla 2).



**Tabla 2. Antibióticos recomendados en base a agente específico**

Agente	Tratamiento	Duración tratamiento
<i>Shigella</i> sp	Ciprofloxacino, Azitromicina	3 días
<i>Salmonella</i> sp	Fluoroquinolona	3-7 días
<i>Campylobacter</i> sp	Azitromicina o Eritromicina	3 días o 5 días
Vibrio no cólera	Ciprofloxacino o Azitromicina	3 días
<i>V. cholerae</i>	Doxiciclina o Ciprofloxacino	1-3 días
<i>Yersinia</i>	Ciprofloxacino	3 días
<i>E. histolytica</i>	Metronidazol	7-10 días
<i>Giardia lamblia</i>	Metronidazol	5-7 días
<i>Cyclospora</i>	Cotrimoxazol forte	7-10 días

En diarreas graves, se sugiere hospitalización, hidratación parenteral, corrección hidroelectrolítica y eventual uso de antimicrobianos.

En caso de mujeres embarazadas, si el cuadro presenta más de 8 deposiciones al día, deshidratación severa, síntomas de más de una semana de evolución o fiebre persistente, considerar tratamiento antibiótico empírico con azitromicina 500 mg c/24 horas oral por 3 días o eritromicina oral 500 mg c/12 h por 5 días, y ajustar según el resultado del coprocultivo. Si existe sospecha de listeriosis (fiebre, diarrea, dolores musculares intensos y cefalea), se debe iniciar tratamiento antibiótico precozmente por los riesgos asociados a embarazada y al feto, con ampicilina 2 g c/6 h + gentamicina 80 mg c/8 h iv, en caso de alergia a ampicilina se recomienda eritromicina 1 c/6 h iv.

## Prevención

El principal mecanismo para reducir la incidencia de diarrea es el lavado de manos. Personas que viajan a zonas de alto riesgo, deben recibir consejo respecto a medidas de sanidad e higienización local para prevenir diarrea del viajero.

### **Diarrea del viajero**

Es aquella diarrea que se desarrolla en personas que se encuentran de viaje en zonas de alto riesgo (Sudeste asiático, África, América Latina). Se considera esta entidad si la diarrea se produce en el viaje o hasta 10 días posteriores al regreso. Se presenta en aproximadamente 40% de las personas que viajan a lugares de riesgo, por lo que se recomienda planificar el viaje y evaluar los riesgos de exposición (mayor información en páginas <https://wwwnc.cdc.gov/travel> o <http://vacunas.minsal.cl/informacion-a-la-comunidad/vacunacion-viajero/recomendaciones-viajeros/>).

La etiología depende del lugar geográfico, pero el 80% de los casos son secundarios a bacterias, más frecuentemente enterotoxigénicas como *E. coli* y *Campylobacter*.

En general, responden a tratamiento sintomático y antibiótico empírico como ciprofloxacino o azitromicina. Este último es efectivo en reducir el número de días y severidad de la diarrea.

## Referencias

1. DuPont H. Acute infectious diarrhea in immunocompetent adults. *N Engl J Med* 2014; 370: 1532-40.
2. Riddle M, Dupont H, Connor B. ACG Clinical Guideline: diagnosis, treatment and prevention of acute diarrheal infections in adults. *Am J Gastroenterol* 2016; 111: 602-22.
3. Farthing M, Salam M, Lindberg G, et al. Diarrea aguda en adultos y niños. Guía Práctica de la Organización Mundial de Gastroenterología. 2012 [www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/acute-diarrhea/acute-diarrhea-spanish](http://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/acute-diarrhea/acute-diarrhea-spanish)
4. Ministerio de Salud, Chile. Encuesta Nacional de Salud 2009-2010. <http://web.minsal.cl/portal/url/item/bcb03d7bc28b64dfe040010165012d23.pdf>
5. Hecht G, Gaspar J, Malespin M. Approach to patient with diarrhea. En Yamada's Textbook of Gastroenterology. John Wiley & Son. 2016. págs 735-56.
6. Gottlieb T and Heather S. Diarrhoea in adults (acute). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3217748/>
7. Farfán M, Piemonte P, Labra Y, et al. Panel Filmarray GI en la detección de patógenos entéricos en deposiciones: experiencia preliminar. *Rev Chilena Infectol* 2016; 33: 89-91.
8. Gregorio G, Gonzáles M, Dans L, Martínez E. Polymer-based oral rehydration solution for treating acute watery diarrhoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 12: CD006519.
9. de Bruyn G, Hahn S, Borwick A. Antibiotic treatment for travellers' diarrhoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 3: CD002242
10. Ministerio de Salud, Chile. Situación Epidemiológica de Enfermedades Gastrointestinales año 2016. [http://epi.minsal.cl/wp-content/uploads/2017/02/PPT\\_ENF\\_GI\\_2016\\_SE\\_52.pdf](http://epi.minsal.cl/wp-content/uploads/2017/02/PPT_ENF_GI_2016_SE_52.pdf)

---

# DIARREA CRÓNICA

---

*Dr. Raúl Araya Jofré*

Esta entidad con prevalencia del 4-5% en el mundo occidental, es un síntoma frecuente y en 40% de los casos, se presenta en mayores de 60 años. La lista de causas es extensa. Es un gran desafío para el ejercicio médico clínico, pues se debe decidir cuál es el mejor enfoque diagnóstico etiológico, elegir entre múltiples pruebas diagnósticas, efectuar su adecuada interpretación y establecer un claro enfoque terapéutico. Se recomienda para tal efecto, la estrategia de clasificar o categorizar, solicitar pruebas de laboratorio bien orientadas y establecer el mejor enfoque terapéutico. Esto permitiría tener costos más controlados y razonables.

Para tal efecto debemos preguntarnos y considerar:

- 1ª ¿Tiene diarrea nuestro paciente?
- 2ª Descartar medicamentos como causa de diarrea.
- 3ª Diferenciar diarrea aguda de crónica.
- 4ª Categorizar la diarrea.
- 5ª Considerar diarrea facticia.

## **Enfoque inicial**

El diagnóstico es una diarrea crónica según su definición, luego realizar una muy buena anamnesis y examen físico.

### ***Definición***

Cuadro de más de 4 semanas con mayor frecuencia (más de 3 deposiciones/día), menor consistencia, mayor peso (> de 200 g/día). Debe efectuarse el diagnóstico diferencial con la incontinencia fecal, la pseudoobstrucción o impactación fecal con diarrea por rebalse.

### ***Anamnesis y clasificación***

#### ***Edad***

*Adulto mayor:* Colitis microscópica, colitis isquémica, cáncer, laxantes, fármacos, disautonomía diabética.

*Adulto joven:* Intestino irritable, enfermedad inflamatoria intestinal (EII), linfoma, alergia alimentaria, parasitosis.

#### ***Localización anatómica***

*Intestino delgado:* Voluminosas, más de 1 litro, dolor periumbilical o fosa ilíaca derecha.

*Intestino grueso y recto:* Menos de 1 litro, pujo, tenesmo, urgencia rectal, pus, sangre, dolor hipogástrico y en fosa ilíaca izquierda.

### *Síntomas y signos de alarma*

Dolor y diarrea nocturna, baja de peso, fiebre, sangrado, pus en deposiciones, pujo y tenesmo, masas abdominales. De no existir apoya la funcionalidad.

### *Antecedentes familiares*

Enfermedad celíaca, EII, neoplasias (colon), poliposis colorrectal.

### *Antecedentes personales*

Gastrectomía, resecciones intestinales, colecistectomía, resección pancreática, radioterapia. Enfermedades sistémicas extradigestivas (hipertiroidismo, diabetes mellitus, colagenopatías, vasculopatías, esclerodermia e inmunodeficiencia).

### *Ambiente epidemiológico*

Viajes a zonas endémicas, tipo de alimento ingerido.

### *Alimentario*

Relación con ingesta de lácteos, sorbitol, fructosa, alergia alimentaria e historia de eosinofilia intestinal.

### *Fármacos, drogas y tóxicos*

Metformina, colchicina, antibióticos, antiácidos con Mg, misoprostol, colinérgicos, digital, antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), hipolipemiantes, quimioterápicos, diuréticos, sertralina, alcohol.

### *Promiscuidad*

Hetero, bi u homosexualidad, sospecha de VIH/SIDA.

## ***Examen físico***

### *Piel y mucosas*

Anemia, eritema (glucagonomas, mastocitosis), pigmentaciones (E. celíaca, Whipple, Addison). Hiperqueratosis (déficit de vit A), dermatitis herpetiforme (E. celíaca). Crisis de rubor facial (carcinoide, vipoma, feocromocitoma). Eritema nodoso, pioderma gangrenoso (EII). Glositis, aftas orales y queilitis (síndrome de malabsorción-SMA).

### *Adenopatías*

Enfermedad de Whipple, SIDA, linfomas.

### *Palpación tiroidea*

Bocio, nódulos, masa.

### *Abdomen*

Hepatomegalia, ascitis (enteropatía perdedora de proteínas), dolor con o sin masa en flanco o fosa iliaca derecha (ileitis por Crohn, *Yersinia*, tuberculosis, neoplasia).

**Neurológico**

Neuropatía periférica por diabetes o déficit de Vit B12, demencia en pelagra, temblor distal por hipertiroidismo, desorientación, nistagmo, oftalmoplejia en enfermedad de Whipple.

**Extremidades**

Artropatías y/o artritis por EII, *Yersinia*, *Shigella*, *Salmonella*, *Campylobacter*, *Brucella*, colitis colágena.

**Cardiovascular**

Soplos en síndrome carcinoide, taquicardia en hipertiroidismo.

**Anorrectal**

Fístulas, úlceras, fisuras, enfermedad de Crohn. Tacto rectal para fecalomas y diarrea por rebalse.

**Signos vitales**

Fiebre, hipotensión, disautonomía diabética e insuficiencia suprarrenal.

**Laboratorio y exámenes****Objetivo**

Seguir un orden de menor a mayor complejidad, orientados por la clínica y caso a caso.

**Deposiciones**

- Leucocitos fecales positivos: Inflamación colónica infecciosa o no infecciosa.
- Calprotectina fecal elevada: > 200 µg/g en 2 determinaciones separadas sin consumo de AINEs.
- Parasitológico positivo: Tratamiento específico.
- Ziehl Neelsen positivo: Inmunodepresión (*Cystoisospora*, *Cryptosporidium* y *Cyclospora*).
- Sudan III o esteatocrito: Grasa fecal positiva > 14 g/24 h (SMA).
- Toxina A y B (PCR) positivo: *Clostridium difficile*.
- pH fecal: < 5-6: Malabsorción de azúcares (fermentación), osmótica.
- Brecha osmótica o anión GAP osmolar fecal  $290 - 2([\text{Na}] + [\text{K}])$  con rango VN: 50 a 125 Osm/Kg (< 50: secretora y > 125: osmótica), pero poco disponible.
- Tinciones especiales: Microsporidios en inmunodeprimido.
- Detección de laxantes: En diarrea facticia.

**Hematológico**

- Hemograma y PCR: Anemia, macrocitosis, leucocitosis, VHS, hipereosinofilia.
- Protrombina baja: Sind. Malabsorción.
- P. Bioquímico, Electrolitos, Anticuerpos: antiendomiso, antitransglutaminasa, ANCA (antineutrophil cytoplasmic antinuclear), HIV, marcadores tumorales.
- Niveles plasmáticos: Gastrina, calcitonina, VIP, somatostatina.

## **Orina**

Detección de laxantes, 5-HIAA (5-hidroxiindolacético).

## **Endoscópicos**

Colonoscopia con biopsias escalonadas, endoscopia alta con biopsia duodenal, cápsula endoscópica, enteroscopia.

## **Imágenes**

Ecotomografía abdominal, Tomografía axial (TAC) abdominal, Enteroclis por TAC o Resonancia-RNM, PET-SCAN (Ej. Tu. Neuroendocrino).

## **Categorización**

### **Objetivo**

Clasificar y enfocar a nuestro paciente, en algún cuadro sindromático con su(s) mecanismos(s) fisiopatológico(s). Esto es uno de los ejercicios clínicos más interesantes y desafiantes, pues es el resultado de un buen proceso clínico y de análisis del laboratorio.

### **Diarrea crónica puede ser**

#### **1. Acuosa**

*Osmótica:* Cede con el ayuno, sospecha de hidratos de carbono, volumen menor de 1 litro, pH fecal < de 6, con brecha osmótica mayor de 125.

*Secretora:* Persiste con el ayuno, mayores de 1 litro, pH fecal > de 6 por pérdida mayor de bicarbonato, con brecha osmótica < de 50.

#### **2. Grasa o esteatorreica**

Deposiciones amarillentas, oleosas, olor rancio y flotan.

Asociado a clínica y laboratorio carencial.

*Síndrome malabsorción:* Disminución de la capacidad de captación y/o transporte de nutrientes.

*Maldigestión:* Dificultad para transformar los nutrientes (carbohidratos, proteínas, grasas) en productos absorbibles más pequeños (mono, di u oligosacáridos, aminoácidos, oligopéptidos, ácidos grasos y monoglicéridos) producido por insuficiencia pancreática o biliar.

#### **3. Inflamatoria o exudativa**

Infecciosa o no infecciosa causada por EII, isquémica, actínica o neoplásica.

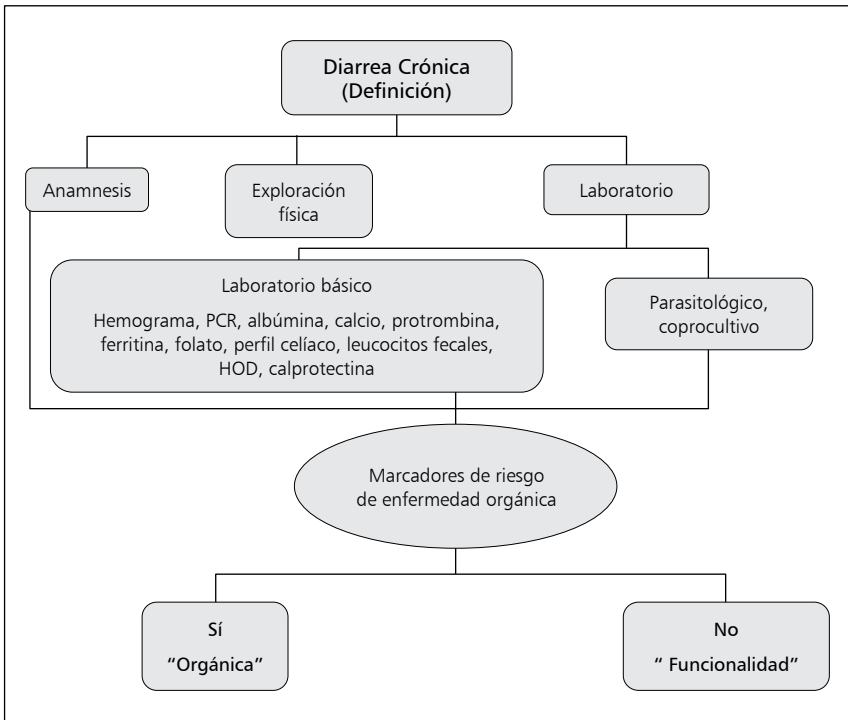
#### **4. Alteración de motilidad**

Son diagnóstico de exclusión, asociado a enfermedades sistémicas como diabetes, hipo o hipertiroidismo, esclerodermia, resecciones gastrointestinales, sobrecrecimiento bacteriano intestinal (SCBI), donde se alteraría el número y duración de la fase III

del complejo motor migratorio, con daño epitelial y pérdida de la actividad de las disacaridasas, generando carbohidratos no absorbibles y diarrea osmótica. Se pueden asociar a insuficiencia pancreática exocrina.

En conocimiento de esta clasificación, la cual es adecuada en lo académico, tenemos también que considerar la coexistencia de más de un mecanismo fisiopatológico. Por ello se ha planteado un enfoque práctico, que es clasificar la diarrea crónica, según presenten características que sugieran funcionalidad u organicidad. Para ello aplicamos los conceptos planteados en el inicio del texto y nuestro primer paso es buscar síntomas o signos de alarma y alteraciones de laboratorio que sugieran la presencia de una enfermedad orgánica (Algoritmo 1).

El grupo que sugiere funcionalidad se presenta como diarrea crónica acuosa, sin sangre, recurrente, con episodios diarreicos frecuentes, alternando con deposiciones normales, o en forma de diarrea persistente. Pueden llegar a 10-15 deposiciones diarias. A menudo puede existir urgencia e incontinencia con compromiso en su calidad de vida. Pueden bajar de peso secundario a la menor ingesta para evitar la diarrea.



**Algoritmo 1.** Diarrea crónica orgánica versus funcional. HOD: hemorragia oculta en deposición.

Si se sospecha diarrea crónica:

**Orgánica**

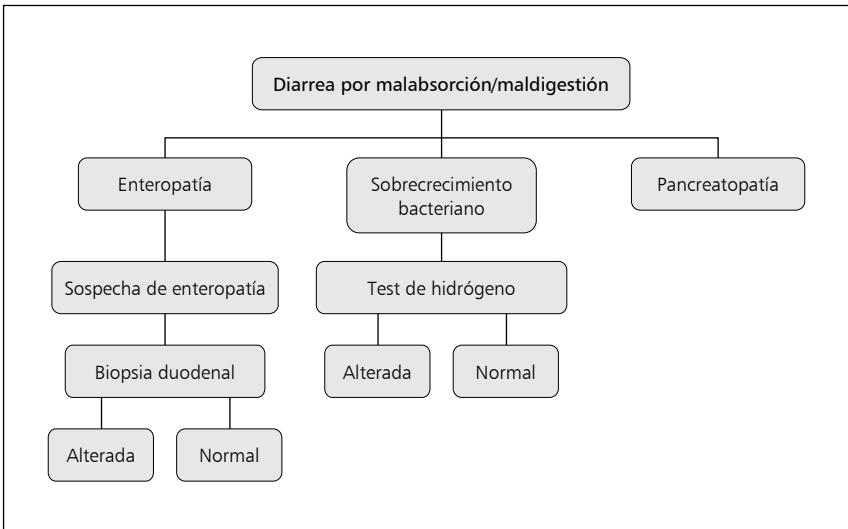
*Inflamatoria*

Sangre, pus en heces, fiebre persistente o recurrente, baja de peso, inflamación articular, cutánea y ocular. PCR, VHS, plaquetas y calprotectina elevadas, leucocitos fecales positivos. Estudio diagnóstico: Coprocultivo, parasitológico, PCR para *Clostridium difficile* (necesario en inmunocomprometidos), ileocolonoscopía con biopsias y de ser necesario, complementar con estudio de intestino delgado (Enteroclisís TAC o RNM, cápsula endoscópica, enteroscopia), infecciones digestivas por transmisión sexual (síndrome rectal): gonorrea, linfogranuloma venéreo, sífilis y *Herpes simplex*.

*Malabsorción y maldigestión*

Ya sea por malabsorción propiamente tal o alteración de la hidrólisis intraluminal de nutrientes respectivamente, debemos diferenciar entre diarrea por enteropatía, por sobrecrecimiento bacteriano y por pancreatopatía (Algoritmo 2).

- *Enteropatía*: Por lesión del enterocito, el diagnóstico requiere de biopsias duodenales (2 bulbo y 4 duodeno distal), orienta a su probable etiología (Enf. celíaca, amiloidosis, Whipple). Complementar con serología, estudio genético y respuesta a dieta sin gluten. Hay que considerar antecedentes como radioterapia, trasplante de médula ósea (enf. injerto vs huésped, fármacos).



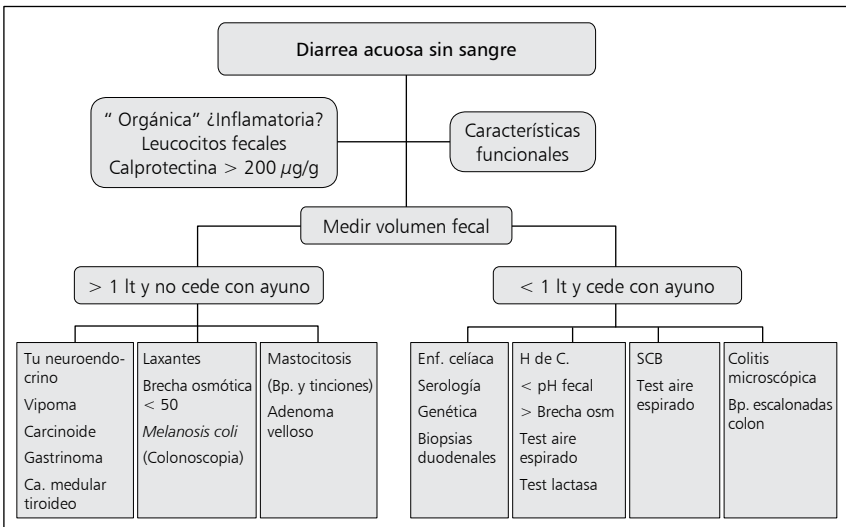
**Algoritmo 2.** Diarrea por malabsorción.



- **Sobrecrecimiento bacteriano:** Produce malabsorción de nutrientes como grasa e hidratos de carbono, generado por aumento de pH, tránsito lento y aumento de bacterias en intestino delgado proximal, que generan cambios microambientales. Lactobacilos, enterococos, grampositivos, anaerobios facultativos, son parcialmente reemplazados por flora coliforme, anaerobios (*Bacteroides* y *Clostridium*) que dificultan la formación de micelas generando malabsorción de grasas y reduce las disacaridasas produciendo malabsorción de hidratos de carbono. Debe sospecharse frente a alteración estructural (estenosis, *bypass*) o funcional (seudoobstrucción, enteropatía diabética), inhibidores de bomba de protones (IBP), gastrectomía, gastropatía atrófica. Se sugiere estudiar con test de aire espirado con lactulosa.
- **Pancreatopatía:** Insuficiencia pancreática exocrina, genera malabsorción principalmente de grasas (esteatorrea > 7 g/día con dieta de 100 g de grasa/día). Esteatorrea de causa pancreática sólo se produce cuando la reserva funcional es muy baja. Las deposiciones son “aceitosas” y se reduce con ayuno. Se recomienda estudiar con elastasa fecal, complementar con estudio morfológico con imágenes y en diagnóstico no concluyente hacer prueba terapéutica con enzimas pancreáticas. De contar con el recurso y según caso se pueden efectuar test pancreático de estimulación exocrina. (Test secretina, bentiromida), actividad de quimiotripsina en deposiciones.

### Diarrea crónica acuosa con características de orgánicidad pero sin sangre

En general se trata principalmente de diarrea secretora de gran volumen, mayor de 1 lt, y persisten con el ayuno o menos frecuentemente osmóticas que son menores de 1 lt y ceden con el ayuno (Algoritmo 3).



**Algoritmo 3.** Diarrea crónica sin sangre. SCB: sobrecrecimiento bacteriano.

## Colitis microscópica (CM)

Es un término genérico que incluye la colitis colágena (CC) y colitis linfocítica (CL), enfermedad inflamatoria con curso crónico y recidivante, se manifiesta como diarrea acuosa sin sangre. Clínicamente se superpone a la diarrea funcional o intestino irritable. La mayor incidencia se da en mujeres mayores de 60 años, debe considerarse como primera opción en el diagnóstico de diarrea acuosa sin sangre. La CL tiene un curso más leve y con mayor tendencia a la remisión que la CC. No tiene mayor riesgo de cáncer de colon. Se asocia en 50% de los casos a enfermedades con carácter autoinmune (diabetes tipo 1, tiroiditis, artritis reumatoidea, Sjögren, Raynaud y psoriasis), 20% a enfermedad celíaca, es más frecuente en fumadores, usuarios de IBP, AINEs y sertralina. A la colonoscopia la mucosa colónica es de aspecto normal, ocasionalmente eritema y patrón vascular alterado, pero se están describiendo alteraciones más típicas de la mucosa, con hallazgos histológicos característicos (4-29% de casos). Se sugiere un mínimo de 8 biopsias (4 del derecho y 4 descendente sigmoideo), bien rotuladas y de ser posible en frascos separados (Tabla 1).

Se han realizado pocos estudios controlados sobre el tratamiento de la CM, debiendo plantearse en función de la gravedad de los síntomas clínicos e impacto en calidad de vida. Corticoesteroides, siguiendo esquema de Budesonida (9 mg/día por 6-8 sem), logran remisión clínica e histológica, pero puede reactivarse al ser suspendidos después de ese período y se debe repetir esquema, seguido de 6 mg/día por 6 semanas. Antidiarreicos (loperamida) en CM leve, pero debe asociarse a otras terapias en las formas moderadas o severas. Subcitrato o subsalicilato de bismuto en enemas (262 mg/día) por 8 semanas, con promedio de respuesta de 2 sem. La colestiramina

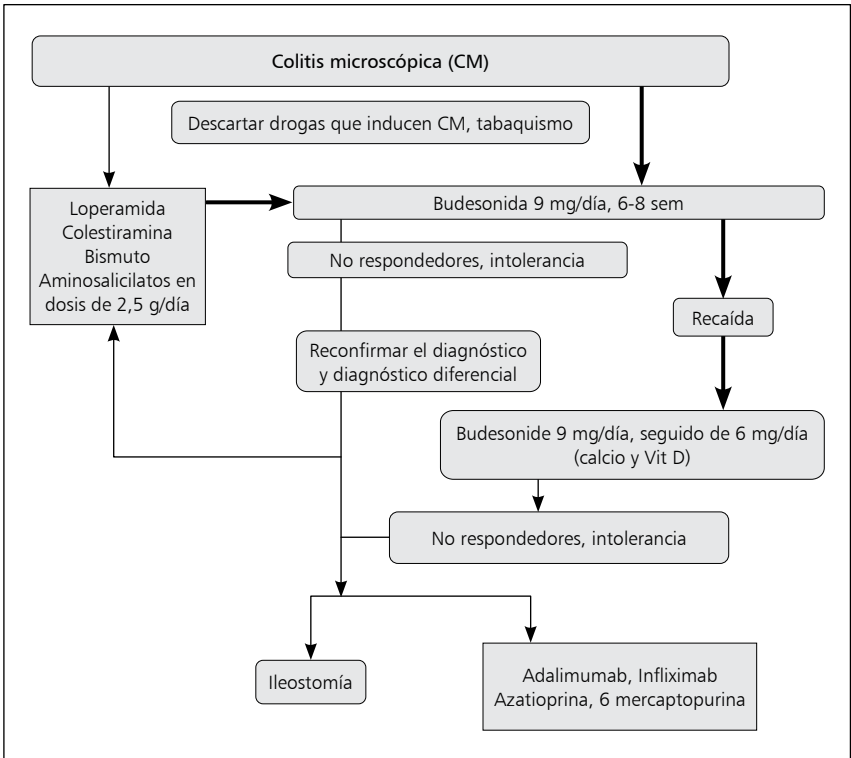
**Tabla 1. Hallazgos histológicos claves en la CC y la CL**

Parámetro	Colitis colágena (CC)	Colitis linfocítica (CL)
Linfocitos intraepiteliales	<o> 20 por 100 células epiteliales	>20 por 100 células epiteliales
Epitelio de superficie	Alteración marcada (aplanamiento, desprendimiento)	Alteración leve (vacuolización, aplanamiento y depleción de mucina)
Banda colágena subepitelial	Engrosamiento (>10 micras) (más prominente en colon derecho; en rectosigma puede ser normal)	Puede existir un engrosamiento (< 10 micras)
Infiltrado inflamatorio en lámina propia	Aumento del infiltrado (linfocitos y células plasmáticas) (con distribución homogénea a lo largo del colon)	Aumento del infiltrado (linfocitos y células plasmáticas) (con distribución homogénea a lo largo del colon)
Arquitectura de las criptas	Ausencia o escasa distorsión	
Cambios focales tipo E.I.I.	Ocasionales criptitis y metaplasia de células de Paneth	

(4 g 2-3 veces/día), quelante de sales biliares, indicada por alteración en la absorción de estas. Aminosalicilatos en dosis de 2,5 g/día asociado o no a colestiramina. Los inmunomoduladores (Azatioprina 2 mg/kg/día) se reservan para los pacientes que desarrollan corticodependencia. Los anti TNF (Infliximab-adalimumab) tienen indicación ante la falla de terapias previas (Algoritmo 4).

### **Diarrea crónica de características funcionales**

Este tipo se caracteriza por deposiciones blandas o líquidas, continua o recurrente, por más de 4 semanas, sin causa orgánica o hace 6 meses con más del 75% de deposiciones líquidas en los últimos 3 meses (Roma IV) dolor abdominal que cede al obrar, sin signos de alarma, examen físico normal, sin síntomas nocturnos, sin mayor impacto en calidad de vida. Se sugiere en estos casos, realizar exámenes generales de sangre, serología para enfermedad celiaca y parasitológico. Se sugiere complementar estudio con colonoscopia más biopsias escalonadas, si los síntomas impactan en la calidad de vida.



**Algoritmo 4.** Tratamiento de colitis microscópica según *European Microscopic Colitis Group*.

Basado en evidencia →; Empírico →

Tener presente que existen enfermedades con base orgánica que pueden simular una diarrea funcional, como la CM y la malabsorción de azúcares, donde ante la sospecha, debe efectuarse test diagnóstico (test de aire espirado H<sub>2</sub> con lactosa o fructosa o sorbitol, test genético sérico para intolerancia a lactosa, muestra endoscópica duodenal). En su tratamiento, ha sido de utilidad el uso de lactasa oral, lácteos sin lactosa o suspensión de estos.

## Otras diarreas con carácter crónico

### *Diarrea crónica secundaria a alergia alimentaria*

Las reacciones adversas a alimentos incluyen 2 grandes grupos: a) las alergias alimentarias (AA), dada por reacciones de hipersensibilidad generada por mecanismos inmunológicos, dependiente de la activación mastocitaria IgE, dependiente o hipersensibilidad tardía tipo IV y b) las intolerancias alimentarias (IA), mediadas por mecanismos no inmunológicos, y dependientes de defectos enzimáticos, de transporte o de las propiedades farmacológicas de ciertos componentes alimentarios. La AA, es más frecuente en la infancia y disminuye con la edad. Pero la IA tiene prevalencia de 15-20% siendo más frecuente en las enfermedades funcionales digestivas (colon irritable y dispepsia), en este grupo puede estar presente también la malabsorción de azúcares, sensibilidad al gluten no celíaco e intolerancia a hidratos de carbono fermentables de cadena corta (FODMAP), otras IA están relacionadas a salicilatos, aminas biógenas, caféina y glutamato (revisar capítulo de alergias alimentarias).

### *Tratamiento*

1. *Específicos:* Según etiología.
  - Dieta libre de gluten: Enfermedad celíaca.
  - Antibióticos: Enfermedad de Whipple, SIBO (rifaximina, metronidazol).
  - Antiparasitarios.
  - Salicilatos-corticoides-inmunomoduladores: EII.
  - Budesonida: Colitis microscópica.
  - Cirugía: Tu de colon, tu neuroendocrinos, páncreas.
  - Restricción de hidratos de carbono específicos.
  - Restricción de alimento específico.
  - Suspensión de fármaco gatillante.
  
2. *Sintomáticos:*
  - Indicado:
    - Cuando no hemos logrado definir etiología a pesar del estudio.
    - Cuando no existe tratamiento específico.
    - Pobre respuesta a pesar del tratamiento específico.
  - Objetivo:
    - Aumentar consistencia de las deposiciones.
    - Disminuir frecuencia de las deposiciones.
    - Aliviar síntomas asociados.

• **Opciones terapéuticas:**

- Sustancia absorbente: salvado de trigo, mucilago, plántago, metilcelulosa.
- Derivados opiáceos: loperamida, codeína, difenoxilato.
  - Loperamida: 2 mg después de diarrea, sin sobrepasar los 6 comp/día (12 mg).
- Análogos de somatostatina: octeotride 50 umg c/12 h sc. y aumentar hasta control de síntomas. Ej.: carcinoide, vipomas, glucagonomas, gastrinomas, enteropatía por SIDA, intestino corto.
- Colestiramina: 4-12 g/día, oral: síndrome post vagotomía, post colecistectomía y resección de íleon.
- Clonidina: 0,1-0,6 mg/12 h/oral en diarrea del diabético.
- IBP en Zollinger Ellison.
- Indometacina: 25 mg/12 h/oral. Como inhibidor de prostaglandinas; útil en diarrea por carcinoma medular del tiroides y adenomas vellosos.
- Antagonista H2: mastocitosis sistémica: ranitidina 600 mg/día.
- Enzimas pancreáticos de reemplazo: 10.000-20.000 Uds/día.
- Racecadotril: inhibidor selectivo reversible de la encefalinas, reduciendo la secreción de agua y electrolitos (Diarrea acuosa secretora).
- Probióticos: A la fecha se sugiere el uso según especie y cepa: *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 en SIBO, *Lactobacillus casei* variedad rhamnosus LCR35 coadyudante en diarrea por ATBs y *Clostridium difficile*, post-radio-terapia.

**Recomendaciones**

1. En medicina primaria es necesario evaluar si cumple con la definición de diarrea crónica y descartar pseudodiarrea e incontinencia.
2. Máxima información con la anamnesis y examen físico.
3. Apoyarse en el laboratorio con exámenes de sangre y heces.
4. Valorar si existen criterios de organicidad, si requiere colonoscopia y la derivación a gastroenterólogo.
5. Diferenciar si es de intestino delgado o colónica.
6. Categorizar si es acuosa (secretora vs osmótica), inflamatoria o esteatorrea.
7. Iniciar tratamiento sintomático si lo amerita.
8. Iniciar tratamiento específico según etiología.
9. Seguimiento de la evolución y descartar diarrea facticia.

## Referencias

1. Sweetser S. Evaluating the patient with diarrhea: A case-based approach. *Mayo Clin Proc* 2012; 87: 596-602.
2. Schiller L. Definitions, pathophysiology, and evaluation of chronic diarrhea. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2012; 12: 551-62.
3. Fernández F, Esteve M. Diarrea crónica. En Montoro M, García Pagan J (Ed). *Práctica clínica en Gastroenterología y Hepatología*, 2a Ed. AEG. 2016, vol I: págs. 88-96.
4. Kaiser L, Surawicz C. Infectious causes of chronic diarrhea. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2012; 12: 562-71.
5. Li Z, Vaziri H. Treatment of chronic diarrhea. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2012; 12: 677-87.
6. Abraham B, Sellin J. Drug-induced, factitious, & idiopathic diarrhea. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2012; 12: 633-48.
7. Fernández-Bañares F, Accarino A, Balboa A, et al. Diarrea crónica: definición, clasificación y diagnóstico. *Gastroenterol Hepatol* 2016; 39: 535-59.
8. Zabana Y, Ferrer C, Aceituno M, et al. Colitis microscópica: avances para una mejor identificación en los pacientes con diarrea crónica. *Gastroenterol Hepatol* 2016; 39: 107-16.
9. Park T, Cave D, Marshall C. Microscopic colitis. A review of etiology, treatment and refractory disease. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 8804-10.
10. Nguyen G, Smalley W, Vege S, et al. American Gastroenterological Association Institute guideline on the medical management of microscopic colitis. *Gastroenterology* 2016; 150: 242-6.

# HEMORRAGIA DIGESTIVA ALTA

*Dr. Pablo Muñoz Dimitrov*

Se entiende por hemorragia digestiva alta (HDA) al sangrado producido por una lesión ubicada entre el esófago y el duodeno. Es una causa frecuente de hospitalización en el mundo y se presenta con incidencias entre 40 a 150 casos por 100.000 habitantes. La etiología varía según la población estudiada y la edad, siendo las úlceras pépticas (duodenales y gástricas) las que dan cuenta de un tercio de todas las causas de HDA en adulto. Le siguen los sangrados por enfermedad erosiva de la mucosa ya sean gástricas, duodenales o esofágicas. La hemorragia asociada a várices esofágicas está en tercer lugar en las escasas series nacionales. En cuarto lugar está el síndrome Malory-Weiss, desgarró mucoso-submucoso inmediatamente distal a la unión gastro-esofágica provocado por un aumento brusco de la presión intraabdominal habitualmente asociado a emesis. Como causas esporádicas se mencionan las lesiones agudas asociadas a hernia hiatal, los aneurismas cirsoideos (lesión de Dieulafoy), neoplasias, fistulas aorto-duodenales, hemobilia, gastropatía hipertensiva, ectasia vascular antral, entre otras. La ausencia de lesión identificable puede llegar hasta en 20% de los pacientes tras una primera endoscopia.

Si bien existen clasificaciones según cuantía o por forma de presentación, la clasificación que cambia el manejo divide a la HDA en: a) secundaria a várices esofágicas (esófago-gástricas) es decir, asociadas a hipertensión portal y b) las no variceales. Esta distinción resulta fundamental pues en la primera, en su mayoría en pacientes con daño hepático crónico, el sangrado (y resangrado) se asocia a riesgo de desarrollo de una falla hepática aguda sobre crónica con posibilidad de fallecer secundario a infección o disfunción orgánica. Las principales diferencias se enumeran en la Tabla 1.

La mortalidad se ha reducido tanto en la hemorragia asociada a várices esofágicas como en la no variceal. En esta última es tan baja como 2% en series de EE. UU. y alcanza 10% en las europeas. Se asocia a mayor mortalidad: mayor edad, compromiso hemodinámico, comorbilidad significativa. El resangrado o la HDA que se presenta en paciente hospitalizado por otra causa duplican la mortalidad. En la HDA variceal

**Tabla 1. Comparación entre sangrado variceal y no variceal**

	No variceal	Variceal
Mortalidad	2-10%	20 a 40%
Evolución	80% autolimitado	Recidivante
Endoscopia	Urgente: 12 a 24 h del diagnóstico	Lo antes posible, antes de 12 h
Uso IBP	Altas dosis	No recomendado
Vasoactivos	No requerido	Previo a endoscopia
Antibióticos	No requerido	Al ingreso
Terapia endoscópica	Sólo en sangrado activo o alto riesgo resangrado	Siempre

IBP: inhibidores de la bomba de protones.

la mortalidad ha disminuido hasta 20% sobre la base de una adecuada terapia en unidades de pacientes críticos, uso de antibióticos y vasopresores. Pese a esto, la mortalidad actual se mantiene en gran medida asociada a lo avanzado de la cirrosis y la presencia de compromiso de otros órganos o sistemas, pudiendo duplicar y hasta triplicar la mortalidad mencionada en: resangrado y estadio C de la clasificación de Child Pugh asociado a síndrome hepatorenal tipo I.

### **Manejo pre-endoscópico: Diagnóstico y Pronóstico**

El diagnóstico incluye establecer no sólo si existe sangrado digestivo sino también evaluar por medio de la anamnesis y examen físico los elementos de severidad, es decir, realizar una estratificación de riesgo. La presencia sola de melena no establece severidad, pudiendo aparecer hasta con 60 ml sangrado. En contrapartida, la hematemesis traduce un sangrado mayor, habitualmente superior a 500 ml, pudiendo aparecer con sangrados menores en gastrectomías parciales incluidas las cirugías bariátricas o en el contexto del síndrome de Mallory-Weiss, en la cual una adecuada anamnesis establece muchas veces el diagnóstico. Del mismo modo se debe evaluar diagnósticos diferenciales como epistaxis deglutida o hemoptisis, entre otras. Se debe interrogar dirigiéndose por síntomas previos al sangrado, tiempo de duración de síntomas, cuantía de pérdidas hemáticas, episodios previos, uso de fármacos (en especial antiinflamatorios, anti agregantes y anticoagulantes), historia de vómitos alimentarios previos al sangrado y por supuesto tiempo de ayuna. Signos como lipotimia, ortostatismo, síncope, oliguria o palpitations sugieren un sangrado mayor. La presencia de confusión, agitación o compromiso de conciencia pueden estar en contexto de compromiso hemodinámico inadvertido o anemia severa. La hematoquezia asociada a compromiso hemodinámico sugiere una HDA de importante cuantía. Del examen físico completo no olvidar documentar: Presión arterial y pulso, perfusión clínica, estado de conciencia, tacto rectal y signos sugerentes de daño hepático crónico. Se debe buscar equimosis, petequias u otros hallazgos que nos sugieran coagulopatía. Junto con lo anterior realizar exámenes de laboratorio donde no pueden faltar: Hemoglobina, recuento de plaquetas, tiempo de protrombina, nitrógeno ureico, creatinina, perfil hepático y clasificación ABO/RH siendo este último primordial en cuadros graves. Según edad y severidad solicitar además, lactato y enzimas cardíacas.

En la práctica clínica no siempre es sencillo frente a una hemorragia digestiva establecer si corresponde a un origen alto o bajo. Melena no siempre es sinónimo de HDA y hematoquezia se puede observar en HDA severa, en este sentido, en los casos en que no pueda descartarse un origen alto, se deberá manejar como tal a la espera del estudio endoscópico, pues la mortalidad y manejo tienen diferencias sustantivas. Del mismo modo, es imperativo establecer si se está frente a una HDA de origen variceal o no, para ello junto con la historia y el examen físico, el laboratorio nos puede orientar, siendo excepcional encontrar una hemorragia por várices con recuento plaquetario normal o aminotransferasas normales. Considerar además, que en pacientes con cirrosis, menos del 15% presentan una HDA no asociada a hipertensión portal. Entonces, si estamos frente a una HDA que parece de origen variceal se deberá manejar como tal y no esperar la confirmación endoscópica.



Se recomienda estratificar el riesgo, para ello en hemorragia no variceal existen escalas de puntuación como el score de Glasgow-Blatchford, el que usa parámetros clínicos y de laboratorio para predecir riesgo de resangrado. En la etapa pre-endoscópica permiten establecer quiénes se benefician de hospitalización y estudio endoscópico de urgencia. El score predice que pacientes con nitrógeno ureico normal, hemoglobina normal, presión sistólica mayor de 110 mmHg y ausencia de melena, síncope, insuficiencia cardíaca o hepática presentarán una mortalidad cercana al 0%, por lo que podrían manejarse en forma ambulatoria. La mortalidad en tanto es pronosticada de mejor forma por el score de Rockall (Tabla 2), en donde una evaluación pre-endoscópica, sumada a los hallazgos de una endoscopia de urgencia, permiten establecer el riesgo de fallecer. En este score, un paciente con puntaje menor de 2 puede manejarse en forma ambulatoria y un puntaje mayor de 6 establece mortalidad elevada.

**Tabla 2. Score de Rockall**

Parámetros	Puntuación		
	1	2	3
Edad	60-79 años	> 80 años	
Frecuencia cardíaca	> 100 latidos/min		
Presión art. sistólica		< 100 mmHg	
Comorbilidad		Cardiopatía coronaria, Insuficiencia cardíaca u otra patología mayor	Insuficiencia renal, insuficiencia hepática o cáncer metastásico
Diagnóstico endoscópico	Úlcera péptica, patología erosiva o esofagitis (no Mallory-Weiss)	Cáncer en tracto gastrointestinal alto	
Estigma de sangrado		Sangre, sangrado activo, vaso visible o coágulo	

## Manejo pre endoscópico

### Reanimación

El aporte de fluidos resulta fundamental y es la primera medida a implementar. Cristaloides son de primera elección. Sigue siendo válido dos vías periféricas gruesas junto con monitoreo hemodinámico y aportes según metas. Se deben tomar exámenes de laboratorio al ingreso ya comentados. Evaluar necesidad de intubación orotraqueal en caso de hematemesis y compromiso de conciencia o cuando la comorbilidad lo justifique.

### Establecer riesgo

Resulta fundamental establecer el riesgo de resangrado y muerte. Esto define el lugar para el manejo y la necesidad de endoscopia. Para esto, junto con evaluar la

comorbilidad, situación hemodinámica y disfunción de órgano, en todo paciente con HDA, es necesario establecer la suficiencia hepática en función del score de MELD en el caso de paciente con cirrosis (ver capítulo de clasificaciones y scores) y el score de Blatchford o Rockall para la HDA no variceal.

### ***Unidad de destino***

Los pacientes con hemorragia por várices deben ser ingresados en unidad de paciente crítico donde puedan recibir vasopresores y cuenten con capacidad de monitorización continua. En el caso de hemorragia no variceal dependerá su destino de su score de gravedad, pudiendo manejarse incluso en forma ambulatoria tras una endoscopia que demuestre una lesión de bajo riesgo de resangrado en pacientes seleccionados.

### ***Laboratorio y terapia transfusional***

La hemoglobina (Hb) es de escasa utilidad pues puede aparecer normal inicialmente en sangrado agudo, es por tanto, la respuesta hemodinámica lo que comanda la reanimación. No se aconseja terapia transfusional con Hb mayor de 7g/dL, salvo frente a síntomas de bajo débito, cardiopatía coronaria o hipotensión persistente en hemorragia no variceal. Corrección de coagulación en HDA no variceal se recomienda sólo en sangrado activo y uso de anticoagulantes, sin retrasar por ello el estudio endoscópico.

### ***Sonda nasogástrica***

Rara vez se justifica para documentar sangrado. Sin utilidad para vaciar el estómago. No se recomienda su uso rutinario.

### ***Inhibidores de bomba de protones (IBP)***

Administrándolos previo a la endoscopia alta en HDA no variceal se reduce la necesidad de terapia endoscópica. Se ha demostrado su beneficio *versus* placebo en dosis de Omeprazol 80 mg en bolo seguido de 8 mg/h y recientemente no se ha documentado diferencia con dosis intermitentes de 40 a 80 mg cada 12 h de Omeprazol tras un bolo inicial de 80 mg. Se consideran otros IBP como equivalentes.

### ***Vasopresores***

Fundamentales y prioritarios en los sangrados variceales y se enfatiza inicio previo a la endoscopia. El fármaco más usado es la terlipresina, tanto por su efectividad como por la posibilidad de inicio precoz en bolo. Precaución se debe tener en cardiopatía coronaria, insuficiencia cardíaca, miocardiopatía del cirrótico, valvulopatías, hiponatremia, entre otras. El betabloqueo no selectivo, si bien baja la gradiente venosa porto-sistémica, no es recomendable en la etapa aguda. En la Tabla 3 se describen los vasopresores más usados con sus respectivas dosis.

### ***Antibióticos***

De regla en hemorragia por várices, asociándose su uso a menor mortalidad. Recomendación de cefalosporinas de 3<sup>era</sup> generación debe individualizarse en cada centro según resistencia bacteriana.

**Tabla 3. Vasopresores en hemorragia por várices y dosis habituales**

<b>Droga</b>	<b>Dosis</b>	<b>Duración</b>
Oxteotride	Bolo 50 mcg iv seguido infusión 50 mcg/h	2-5 días
Somatostatina	Bolo 250 mcg iv seguido infusión 250-500 mcg/h	2-5 días
Vasopresina	0,2-0,4 U/min iv	24 h
Terlipresina	Previo a control sangrado: 2 mg iv cada 4-6 h, tras control sangrado: 1 mg iv cada 4-6 h	2-5 días

### ***Ácido tranexámico***

No es recomendado en la actualidad. No existe evidencia que permita su indicación rutinaria. Existen estudios en curso.

### ***Procinéticos***

Está documentado que el uso de eritromicina 250 mg iv previo a endoscopia reduce la necesidad de repetir los estudios endoscópicos. Considerar sobre todo frente a hematemesis reciente.

### ***Momento de la endoscopia***

Siempre que el paciente esté reanimado y con hemodinamia estable. En el caso de hemorragia por várices debe ser precoz, antes de 12 h. En HDA no variceal se considera endoscopia de urgencia entre 12 y 24 h del diagnóstico, existiendo incluso resultados desfavorables con endoscopias realizadas antes de las 6 h en pacientes de riesgo, probablemente por falta de adecuada reanimación. Antes de llamar al endoscopista se debe evaluar edad, comorbilidades, horas de ayuno, compromiso hemodinámico y laboratorio básico; datos que resultarán fundamentales para establecer momento y requisitos para el estudio endoscópico. Permitirá del mismo modo definir necesidad de intubación orotraqueal previo al estudio.

### ***Estabilidad hemodinámica***

En un paciente con hemorragia no variceal que no logra estabilidad hemodinámica debe considerarse la necesidad de cirugía o manejo por radiología intervencional. Efectuar, si las condiciones lo permiten, una tomografía computada con fase arterial que entregue información topográfica a radiólogos y cirujanos. El manejo endoscópico es muy limitado en estos pacientes y sólo debe considerarse como apoyo al equipo quirúrgico.

### **Manejo endoscópico**

La endoscopia es un estudio invasivo diagnóstico y terapéutico, que asociado a un buen manejo pre y post endoscópico reduce la necesidad de transfusión, cirugía y mortalidad en la HDA. Paralelamente establece pronóstico en hemorragia no vari-

ceal y es la base para definir el manejo post-endoscópico necesario. Desde el punto de vista terapéutico, la sola presencia de várices esofágicas o gástricas obligan a su tratamiento endoscópico de no existir otra causa que explique el sangrado. Le terapia de elección en las várices esofágicas es la ligadura con bandas elásticas. En caso de sangrado activo que no se logra controlar endoscópicamente se debe considerar el uso de sonda Sengstaken-Blakemore (cuando existe experiencia) o instalar prótesis metálica autoexpandible, con ventajas sobre la primera en pequeños estudios comparativos. Aun así, deben considerarse ambas como terapias de rescate o puente.

En el caso de HDA no variceal se reserva la terapéutica endoscópica a lesiones con sangrado activo o alto riesgo de resangrado, como por ejemplo vaso visible, o eventualmente frente a un coágulo adherido; es decir, Forrest Ia a IIb (Tabla 4).

Inyectorapia, hemostasia térmica, hemostasia mecánica y polvo hemostático entre otros, son alternativas válidas en el manejo. Existe claridad que la sola inyectorapia con epinefrina presenta beneficio transitorio, por lo que se debe asociar a una segunda terapia endoscópica. En la Tabla 5 se muestran las principales modalidades de terapéutica endoscópica.

Se sugiere el estudio de *Helicobacter pylori* según los hallazgos endoscópicos, siempre considerando que la sensibilidad está disminuida en sangrado y uso de IBP, por lo que un resultado negativo debe ser confirmado posteriormente.

**Tabla 4. Clasificación de Forrest**

Grado	Descripción
Ia	Hemorragia arterial pulsátil
Ib	Hemorragia arterial en napa o goteo
IIa	Vaso visible en el fondo de la úlcera
IIb	Coágulo adherido a la base de úlcera
IIc	Base cubierta de hematina
III	Úlcera sin estigmas de hemorragia

**Tabla 5. Métodos de hemostasia endoscópica más utilizados**

Hemostasia por Inyectorapia: Solución salina, epinefrina, esclerosantes (alcohol, monoetanolamina, polidocanol), trombina (con o sin fibrina), cianoacrilatos
Hemostasia por electrocoagulación: <ul style="list-style-type: none"> <li>a. De contacto: Sondas calientes, sondas de electrocoagulación mono o bipolares</li> <li>b. Sin contacto: Coagulación con Argón plasma, Láser Nd-YAG</li> </ul>
Hemostasia mecánica: Clips hemostáticos, ligaduras
Hemostáticos tópicos: Polvos hemostáticos endoscópicos

### **Tratamiento quirúrgico**

El tratamiento quirúrgico sigue teniendo un rol. Se considera de primera línea en hemorragia no variceal masiva que no logra estabilización hemodinámica pese a reanimación. En tanto que está indicada también frente a un fracaso endoscópico en el control de HDA, como también cuando existe resangrado tras dos intentos de control endoscópico. Alternativa es el manejo endovascular por radiología intervencional.

### **Manejo post-endoscópico**

Los hallazgos son fundamentales, sobre todo en hemorragia no variceal pues establecen riesgo de resangrado. Los pacientes que reciben terapia endoscópica, pueden iniciar aporte oral con líquidos claros post-endoscopia. Se recomienda IBP en altas dosis por 72 h con hospitalización por ese mismo lapso al menos, ya que el riesgo de resangrado en estas condiciones alcanza el 15%. En lesiones Forrest IIc la hospitalización se puede acortar a 24-48 h, con dosis habituales de IBP. Los catalogados como Forrest III pueden manejarse en forma ambulatoria si las condiciones generales lo permiten, tienen acceso a nueva consulta y oportuna atención ya que en ellos el riesgo de resangrado es menor del 0,6%.

En pacientes con sospecha de HDA y EDA sin hallazgos, se debe considerar repetir el estudio antes de plantear una hemorragia de probable origen en intestino medio.

### **Control endoscópico**

No es de regla. Se justifica en casos de alto riesgo de resangrado como son sangrado activo arterial al momento de la endoscopia, vaso visible, úlcera mayor de 2 cm de diámetro, úlcera de localización en cara posterior de bulbo duodenal o curvatura menor proximal. Considerar siempre cuando la terapia endoscópica no haya sido satisfactoria.

En el resangrado de pacientes cirróticos se debe evaluar la instalación de TIPS (*Transyugular Intrahepatic Portosystemic Shunt*), que permite bajar la gradiente de presión venosa, siendo una terapia muy eficaz, pero poco disponible, de elevado precio y no exenta de complicaciones. En pacientes seleccionados, de alto riesgo de resangrado, los Child-Pugh C o incluso B con sangrado activo al momento de la endoscopia, la instalación de TIPS precoz, tras el manejo endoscópico resulta en menor resangrado y mejor sobrevida.

### **Manejo ambulatorio**

Los pacientes con sangrado por várices deben continuar con su erradicación endoscópica y de ser posible tratar la causa de descompensación hepática. Por su parte, los pacientes con sangrado por úlcera gástrica, requieren un control endoscópico en diferido para descartar un origen neoplásico.

En los pacientes con HDA por úlcera asociado a consumo de AINES, deberán suspender estos fármacos; si deben reiniciarlos se recomienda adicionar IBP. Los usuarios de aspirina<sup>®</sup> para prevención primaria deberán discontinuarla. En caso de prevención cardiovascular secundaria deberán adicionar IBP en forma permanente.

En todos ellos deberá descartarse la presencia de *Helicobacter pylori*. Por último, en los pacientes con úlcera sin *H. pylori* y sin un desencadenante evidente, se recomienda el uso de IBP por un período prolongado.

## Referencias

1. Hwang J, Fisher D, Ben-Menachem T, et al. The role of endoscopy in the management of acute non-variceal upper GI bleeding. *Gastrointest Endosc* 2012; 75: 1132-8.
2. Barkun A, Bardou M, Kuipers E, et al. International consensus recommendations on the management of patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Ann Intern Med* 2010; 152: 101-13.
3. Laine L. Upper Gastrointestinal bleeding due to a peptic ulcer. *N Engl J Med* 2016; 374: 2367-76.
4. Jairath V, Barkun A. Improving outcomes from acute upper gastrointestinal bleeding. *Gut* 2012; 61: 1246-9.
5. Sachar H, Vaidya K, Laine L. Intermittent vs continuous proton pump inhibitor therapy for high-risk bleeding ulcers: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2014; 174: 1755-62.
6. García-Tsao G, Bosch J. Management of varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *N Engl J Med* 2010; 362: 823-32.
7. García-Tsao G, Abraldes J, Berzigotti A, Bosch J. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: Risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American Association for the study of liver diseases. *Hepatology* 2017; 65: 310-35.
8. Mirsadraee S, Tirukonda P, Nicholson A, et al. Embolization for non-variceal upper gastrointestinal tract hemorrhage: a systematic review. *Clin Radiol* 2011; 66: 500-9.
9. Wong S, Sung J. Management of patients with rebleeding. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2015; 25: 569-81.
10. Blatchford O, Murray W, Blatchford M. A risk score to predict need for treatment for upper-gastrointestinal haemorrhage. *Lancet* 2000; 356: 1318-21.

---

# HEMORRAGIA DIGESTIVA BAJA

---

*Dr. Roque Sáenz Fuenzalida*

## Introducción

La hemorragia digestiva baja (HDB) es aquella originada distal al ángulo de Treitz; representa un tercio de los casos de hemorragia gastrointestinal, es más frecuente en hombres y pacientes añosos y es de peor pronóstico si ocurre en hospitalizados. Tiene una mortalidad entre 3-6%. Alrededor del 9% corresponde a sangrados originados en el intestino delgado y en 6% de los casos el origen no se puede determinar. La HDB puede ser aguda o crónica, la primera es aquella de menos de 3 días de evolución, con inestabilidad en los signos vitales, anemia y/o necesidad de transfusión de sangre; la HDB crónica engloba cualquier hemorragia a través del recto, con pérdida de sangre intermitente o lenta.

El 80% de las HDB se detienen en forma espontánea y la necesidad de transfusión o inestabilidad hemodinámica son raras. Identificar el sitio de sangrado es un desafío, ya que la recurrencia alcanza el 25% de los casos. El estudio de imágenes no invasivo en el enfrentamiento diagnóstico de la HDB, se ha posicionado en los últimos años.

## Clínica

Las formas de presentación son hematoquezia (sangre mezclada con deposiciones) que es la más frecuente; rectorragia (expulsión de sangre fresca roja, brillante, sin deposiciones); melena (en casos de constipación o tránsito lento); inestabilidad hemodinámica, anemia y dolor abdominal. Como resultado de un tránsito acelerado o sangrado masivo, alrededor del 10% de los casos de hemorragia digestiva alta (HDA) se presentan como rectorragia o hematoquezia.

Las HDB crónicas se pueden presentar como sangre oculta en deposiciones, episodios ocasionales de melena, o incluso rectorragia en pequeña cuantía o bien anemia ferropiva.

Ante la sospecha de una HDB es fundamental descartar la presencia de una hemorragia digestiva alta (ver capítulo correspondiente).

El enfrentamiento de la HDB dependerá del escenario clínico de presentación como aguda o crónica. La estabilidad hemodinámica y la forma de sangrar, nos indicarán el orden de los procedimientos diagnósticos y terapéuticos. Un hematocrito de inicio menor de 35%, signos vitales anormales luego de una hora de iniciado el manejo médico y la presencia de abundante sangre al examen rectal, son indicadores de HDB severa y de pronóstico adverso. Parámetros a considerar para decidir el ingreso en unidad de terapia avanzada.

La patología orificial, es causa frecuente de sangre fresca. Dolor anal, prurito, sangre roja fresca en el papel, son expresión de fisura anal o patología hemorroidal. La inspección anal con anoscopia y examen rectal son de ayuda para decidir la hospitalización. Pacientes sin patología orificial y deposiciones normales en el examen,

suelen requerir una colonoscopia diagnóstica y es una condición para efectuar estudio ambulatorio.

La sonda nasogástrica, descartada la HDA, es útil para la preparación intestinal, administrando 3-4 litros de polietilenglicol-PEG (1 litro cada 30 min). El PEG o fleet fosfoda (45 ml x 2), administrados vía oral, permiten una preparación adecuada en 3-4 h. Se puede administrar pro-cinéticos o eritromicina endovenosos, para evitar vómitos, asegurar la limpieza y el avance del laxante.

Es conveniente considerar la edad del paciente. Los niños y jóvenes deben ser estudiados especialmente para descartar alergia a la leche de vaca, pólipos, divertículo de Meckel, enfermedad inflamatoria intestinal, además de patología orificial. En pacientes añosos descartar enfermedad diverticular, angiodisplasia, enfermedad isquémica, cáncer colorrectal, enfermedad inflamatoria intestinal, pólipos, uso de AINEs (antiinflamatorios no esteroideos), lesiones actínicas (si existe antecedente de radioterapia), y descartar patología orificial. Otras malformaciones vasculares son infrecuentes. En mujeres jóvenes plantear endometriosis.

La localización de lesiones más frecuentes en hematoquezia severa son colon (73,5%), tubo digestivo superior (19%), intestino delgado (4,8%) y causa no demostrada (2,5%).

### **Indicaciones y contraindicaciones específicas para procedimientos diagnósticos y terapéuticos**

Establecer el enfoque de acuerdo al escenario clínico y disponibilidad de estudios en el lugar donde se maneja el paciente (concepto de cascadas).

La colonoscopia precisa el sitio de sangrado, entre 72-86% y hasta en 95% se logra alcanzar el ciego en esta condición; su rendimiento es mayor si se realiza en forma precoz. Pacientes con HDB en quienes se realizó este examen tienen menor estadía hospitalaria. Permite diagnosticar la mayoría de las causas de HDB y tratar en forma directa los casos de HDB aguda. La prevalencia de estigmas mayores de hemorragia digestiva en colonoscopia, muestra 42% de coágulo adherente, 28% de vaso visible no sangrante y 30% de sangrado activo. Para la mayoría de los pacientes con HDB, este examen es la única intervención necesaria.

La cintigrafía con glóbulos rojos marcados, se utiliza cada vez menos, y requiere un flujo de sangrado de 0,1 ml/min para ser positiva, no está disponible en la mayoría de los centros, es poco precisa y es difícil de implementar en horario inhábil. Informa de la actividad de la hemorragia y la localización aproximada de su origen, orientando el resto del estudio.

La arteriografía, de utilidad en hemorragia arterial de al menos 0,5 ml/min, puede demostrar la extravasación del contraste al lumen, permitiendo identificar el sitio de la hemorragia. Es un procedimiento efectivo pero invasivo, por lo que se asocia a complicaciones como daño renal por contraste, daño arterial e isquemia mesentérica. Su rendimiento es muy variable ya que la mayoría de las HDB se presentan en forma intermitente. La arteriografía, es de difícil acceso en algunas localidades o situaciones como los fines de semana o en horario no hábil. Su especificidad para localizar el sitio de sangrado es alta, y permite hacer un diagnóstico preciso cuando la patología



vascular es característica. Esta técnica informa alteraciones vasculares neoplásicas y su localización exacta, o el aspecto radiológico inequívoco de la angiodisplasia (aspecto penicilar, contraste venoso precoz, dilatación capilar, etc.). Permite efectuar procedimientos hemostáticos vía endovascular. Se han usado *microcoils*, partículas de alcohol polivinílico o trombina (coágulos autólogos), para ocluir vasos sangrantes en reemplazo de infusiones de vasopresina o terlipresina intrarterial, con resultados más permanentes. El uso de vasopresina intrarterial reduce la hemorragia en 70-80%, pero su efecto no es permanente. El uso de somatostatina es controversial. Estas drogas disminuyen el flujo esplácnico y permiten una detención espontánea de la hemorragia o facilitan el tratamiento endoscópico local. La embolización puede asociarse a complicaciones como isquemia secundaria.

El angio-TC multicorte es una herramienta diagnóstica no invasiva que ha desplazado al resto de los estudios de imágenes como enfoque inicial. Evalúa el tronco celíaco y las arterias mesentéricas. Aporta imágenes y caracterización de la irrigación de la pared intestinal y malformaciones vasculares locales. Orienta hacia el sitio de sangrado, la causa, su magnitud, sugiriendo la estrategia terapéutica más adecuada. Tiene una sensibilidad del 70% para vasos anormales en la pared colónica, puede mostrar un contraste venoso precoz y ensanchamiento de arterias distales. Representa la irrigación esplácnica y la anatomía de las ramas arteriales mesentéricas.

Los estudios contrastados endoluminales como la enema baritada, deben evitarse por su bajo rendimiento y por dificultar estudios endoscópicos o angiográficos posteriores.

Ocasionalmente, la HDB se origina en el intestino delgado, siendo la enteroscopia de empuje, mono o doble balón, últimamente *spiro* (tecnología que usa el espiral) y la cápsula endoscópica (CE), las técnicas que se usan para identificar el origen de la hemorragia. La CE evalúa especialmente a pacientes con HDB de origen oscuro, mostrando hallazgos en 58% de los casos *versus* 28% con otros estudios de imágenes. El costo de este examen limita su uso. La CE se utiliza luego de una colonoscopia sin hallazgos y se aconseja su uso precoz como primer examen en hemorragia del tubo digestivo medio. La enteroscopia es útil en hemorragias digestivas de origen oscuro (ver capítulo correspondiente), o en aquellos con estudio angiográfico, cintigráfico o con cápsula, en los que se ha definido un área específica a explorar o tratar.

La hemorragia continua, persistente o clínicamente significativa, indica que se debe realizar un estudio durante la hemorragia, y el tipo de herramienta terapéutica a usar depende de la disponibilidad de recursos: Angio-TC, angiografía de urgencia (con posibilidad de embolizar), la cápsula endoscópica, cintigrafía con glóbulos marcados e ileo-colonoscopia. La colonoscopia tiene su lugar, después de la Angio-TC, donde se disponga de este recurso y se realiza antes de la arteriografía o cirugía, focalizando su estudio en la zona señalada de actividad de la hemorragia. La HDB persistente o con repercusión clínica y hemodinámica significativa, debe ser tratada con radiología intervencional (embolización) o cirugía.

Se debe evaluar la alternativa quirúrgica cuando al paciente se le han transfundido más de 4 unidades de glóbulos rojos o exista una hemorragia persistente o recurrente con dificultad de mantener la estabilidad hemodinámica. Debe ser una decisión individualizada, tomada por todo el equipo médico.

Los estudios vasculares invasivos son procedimientos diagnósticos de segunda línea, no siempre disponibles, pero su uso precoz es costo-efectivo, en pacientes inestables o en aquellos en que la Angio-TC ha demostrado una lesión específica, susceptible de terapia endovascular, no exenta de complicaciones.

### **Aproximación a la HDB**

Primero decidir la necesidad de reanimación y hospitalización en una unidad de mayor complejidad (*Triage*). La reanimación se inicia junto al estudio etiológico. Adecuada vía venosa y exámenes de laboratorio básicos. Coagulación, hemoglobina, grupo sanguíneo y si está disponible, muestra para marcaje de glóbulos rojos y cintigrafía posterior.

El “gold standard” para manejar la urgencia derivada de la HDB ha sido la colonoscopia. La exploración mediante Angio-TC, ha modificado el algoritmo diagnóstico cuando está disponible y puede ser anterior al estudio endoscópico bajo.

### **Angio-TC en el diagnóstico y manejo de la hemorragia digestiva aguda**

Estabilizado el paciente, se debe identificar la causa y lugar de sangrado, para el tratamiento correspondiente. La colonoscopia como mencionamos no logra una sensibilidad de 100% por las dificultades para obtener un colon limpio y una visión óptima.

La angiografía convencional, se reserva para la terapia de lesiones vasculares considerables.

La TC multidetector, está disponible en la mayor parte de los hospitales modernos. Es el examen de elección con imágenes de alta resolución, pero requiere un flujo de sangrado de hasta 0,35 ml/min para ser positivo. Se pueden realizar reconstrucciones multiplanares o tridimensionales para permitir una mejor definición de la lesión sangrante, con extravasación del medio de contraste yodado al lumen del tubo digestivo, esto en presencia de un foco en la fase arterial y que se intensifica en fase portal o venosa. Este foco, puede ser lineal, espiroídeo, en jet o numular. Las limitantes son la radiación y las precauciones necesarias respecto al uso de contrastes y nefrototoxicidad.

### **Colonoscopia en HDB**

#### ***Preparación del paciente***

El paciente y sus familiares deben estar informados sobre la situación clínica, probable evolución, el plan de diagnóstico y/o tratamiento, los riesgos asociados y las posibles soluciones. Se debe responder cualquier duda, antes de la firma del consentimiento informado y de esta forma, se podrán realizar todos los procedimientos necesarios para resolver el caso, incluyendo la cirugía si se requiere.

#### ***Sedación***

De estar disponible es ideal estar acompañado por un anestesista, quien durante la sedación, se hará cargo de la reanimación y estabilidad cardiovascular, el tiempo que sea necesario.

### ***Técnica de la colonoscopia***

El paciente reanimado y estable inicia la preparación del colon dentro de las primeras 12-24 h del ingreso en actitud activa (“*vigorous approach*”), que puede ser realizada posterior a la Angio TC, la cual señala el área en la cual enfocar el estudio y terapia endoscópica. La colonoscopia debe incluir la ileoscopia terminal.

Se debe evitar la sobre distensión por insuflación en el colon y en intestino delgado. El uso de CO<sub>2</sub> es recomendable. Una ileoscopia terminal sin sangre hace improbable su origen en el intestino delgado. Se realiza un retiro cuidadoso y obsesivo, en busca de hemorragia activa o estigmas de hemorragia, similar a lo que se realiza en la HDA.

Es importante efectuar un lavado local de cada segmento, idealmente contando con un irrigador endoscópico, que facilita esta acción. Puede ser útil un balón endoluminal para estudio segmentario.

### ***Equipamiento y accesorios***

Utilizar instrumental de canal de trabajo ancho y la asistencia de un técnico de endoscopia experimentado. Disponer de todos los accesorios necesarios en óptimas condiciones. Inyectores, Argon plasma coagulation (APC), Heather probe, electrocauterio, clips, loops y bandas elásticas. Se requieren jeringas de 100 ml para realizar un lavado vigoroso y permanente, y una gran dosis de paciencia del endoscopista. Algunas veces se puede inyectar por el canal de trabajo, fluidos detergentes que permitan mejorar la visión. El agua oxigenada debe evitarse ya que produce burbujas al contacto con la sangre, dificultando la visión.

### ***Procedimientos hemostáticos***

La terapia endoscópica local está reservada para pacientes sangrando activamente o en forma recurrente. El vaso sangrante puede estar en el domo de un divertículo y se debe buscar dirigidamente, en estos casos usar clips hemostáticos, en ambas direcciones por tratarse de un vaso terminal, o bandas elásticas. Si se demuestra una hemorragia originada en un divertículo, pero no se logra identificar el vaso, se debe realizar una inyección de epinefrina en el borde del divertículo, algunas veces se logra identificar una arteria a este nivel, la cual se debe tratar además con clips hemostáticos o terapia térmica (terapia dual).

El sitio de la hemorragia se identifica por la presencia de sangre fresca. Siempre se observa en las proximidades del epicentro del sangrado, coágulos y líquido color rojo vinoso. Si se logra detectar el sitio de origen del sangrado, se debe inyectar una solución de epinefrina 1:10.000 o 1:20.000. En pacientes añosos o con patología vascular, el uso de la epinefrina debe ser restringido o usar soluciones más diluidas.

En los casos en que el vaso es visible, el uso de métodos combinados como la inyectoterapia, clips y algún método térmico, es lo ideal, en base a estudios de casos no controlados. Si se encuentra un coágulo adherente, se puede guillotinar y tratar la lesión subyacente con mayor precisión. Heather probe, APC y el electrocauterio, son similares en sus resultados.

Se puede marcar la lesión utilizando “tinta china”, para permitir su fácil identificación, si se requieren nuevos estudios, tratamiento local o cirugía. Un vaso no sangrante se trata con algún método térmico.

La inyección local de epinefrina en casos de angiodisplasia o angiomas, no es aconsejable previo al APC, ya que las lesiones desaparecen con la vasoconstricción haciendo casi imposible el tratamiento posterior. Se sugiere usar solución salina para realizar una pápula submucosa, sobre todo en el ciego y colon derecho, haciendo estos procedimientos más seguros por el riesgo de perforación. Aspirar el exceso de aire para asegurar un grosor de pared aceptable.

## Aspectos particulares de la HDB

Según datos internacionales, el orden de frecuencia en la etiología de la HDB en adultos es diverticular 31,9%, hemorroidal 12,8%, colitis isquémica 11,9%, úlceras rectales 7,6%, angiodisplasias, angiomas y malformaciones arterio-venosas (AVM) 7,0%, enfermedad inflamatoria (UC/CD/Colitis) 6,2% y misceláneas 5,6%. Agregamos como causa el sangrado post polipectomía en 4,7%. La frecuencia de las diversas etiologías como causa de HDB, varía según la edad analizada, siendo muy diferente en niños que en adultos.

### *Diverticular*

El 60% de los pacientes con HDB tiene divertículos, pero no siempre son la causa de la hemorragia. Los pacientes con divertículos colónicos que usan AINEs están en riesgo elevado de sufrir HDB (50% de los pacientes con hemorragias de origen diverticular tienen el antecedente de haberlos usado). Las lesiones locales corresponden a erosiones, es inusual encontrar diverticulitis o inflamación local. En estos casos, la arteria diverticular sangra generando una hemorragia significativa. La hemorragia diverticular se presenta como hematoquezia, material color sangre tipo marrón o rojo brillante. La detención espontánea de la hemorragia, ocurre en 75-80% de los casos y 65-75% de estos, no volverán a sangrar. Los divertículos del colon derecho, en especial en países orientales, son un sitio frecuente de HDB.

### *Angiodisplasia*

Es una causa frecuente de HDB. Se ubican habitualmente en colon derecho y ciego. Si se confirman como sitio de la hemorragia o son el único hallazgo en un paciente con HDB iterativa, deben ser tratadas. El 30-40% de los pacientes con hemorragias ocultas positivas, tienen angiodisplasias. La colonoscopia detecta 80-90% de los casos y es potencialmente terapéutica. Estudios de autopsia, han detectado angiodisplasia en 50% de los casos.

Otras causas de HDB que requieren tratamiento endoscópico son las ectasias vasculares y las lesiones de Dieulafoy. Se puede usar inyectoterapia, más algún procedimiento endoscópico como coagulación o tratamiento térmico o mecánico (clips y ligaduras elásticas). En algunos casos en que el vaso es difícil de tratar o se ha detectado por Angio-TC un sangrado evidente, se puede recurrir a la radiología intervencionista (embolización) o cirugía. El *doppler* endoscópico de reciente incorporación, permite distinguir entre sangrado arterial y venoso. Recientemente se está usando el spray hemostático (*Hemospray*) con buenos resultados en estudios preliminares (88%), así también con el uso de macroclips "*Over The Scope Clips*" (97%).

En 2-6% de las HDB significativas la etiología corresponde a enfermedad inflamatoria intestinal (EII). Una hemorragia significativa debido a EII es infrecuente y habitualmente responden a la terapia médica o quirúrgica. El sangrado puede ser difuso, pero en ocasiones se logra identificar un vaso en una úlcera que puede ser tratado con terapia local. La cirugía es necesaria en alrededor del 20-30% de estos casos. La colitis infecciosa puede causar lesiones difusas, que responden al tratamiento específico.

La colitis isquémica es la tercera causa de HDB y habitualmente se presenta como complicación de otro estado mórbido como la enfermedad arterial oclusiva, la edad avanzada, el consumo de cocaína, atletas de alto rendimiento, cirugía cardiovascular con hipotensión y probablemente el uso de terapia hormonal. Es más frecuente en el ángulo esplénico, colon descendente y sigmoides dadas las características de su irrigación. Se debe sospechar un compromiso isquémico ante la presencia de vesículas azules, áreas ulceradas y la presencia de vasos con escaso o nulo sangrado al tomar biopsias. Puede haber compromiso asimétrico. En algunas ocasiones se observan estenosis relativas, en especial si se trata de un segundo episodio. Ante la presencia de una mucosa de aspecto azul oscuro, negro o verde, se recomienda manejo quirúrgico ya que existe riesgo de perforación o peritonitis. Ante una estenosis vascular crítica, se debe realizar cirugía o radiología intervencionista.

Los pólipos también son causa de hemorragia, por lo que deben ser tratados con polipectomía. Paradojalmente, se pueden producir hemorragias después de una polipectomía o mucosectomía y es una causa frecuente de sangrado iatrogénico.

La mejor medida para evitar la hemorragia es la prevención. Los pólipos de tallo grande deben ser *clipados* o instalarse un *loop* en la base. En ocasiones, el inyectar el tallo con epinefrina, produce vasoconstricción, logrando una mejor coagulación o la inflamación local de la arteria lo que permite la hemostasia. La constricción con el asa por algunos minutos también permite que se active la coagulación dentro de los vasos, para luego electro-coagular y resecar la pieza. La hemorragia post polipectomía puede ocurrir inmediatamente permitiendo el tratamiento en el mismo instante por medio de la re-resección con asa del tallo, inyección de adrenalina, clips, electrocoagulación, APC, etc. Entre 2-5% de las polipectomías pueden sangrar incluso hasta el día 17, post procedimiento (promedio al 5to día). Alrededor de la mitad de estos pacientes requerirá transfusión. Como profilaxis se recomienda en promedio suspender 5 días antes del procedimiento: AINES, *Ginkgo-biloba*, aspirina® y anticoagulantes. Los anticoagulantes pueden ser reemplazados temporalmente por heparina subcutánea. En pacientes con resección y alto riesgo de sangrar, se recomienda la coagulación eléctrica y el uso de algún método de prevención de hemorragias, como los *loops* y clips.

El cáncer de colon es otra causa de HDB, el tratamiento local está sólo indicado en las lesiones incipientes, siendo además, útil en los casos de paliación. En la mayoría de los cánceres de colon que sangran, el tratamiento definitivo es la cirugía.

La colitis o rectitis actínica es también una causa común de HDB. La indicación de radioterapia a la pelvis está vigente en cáncer de próstata o ginecológico. Las arañas vasculares (*spiders*) son la causa de estas hemorragias. El tratamiento local se puede lograr con el uso de APC o coagulación multipolar. El recto inferior puede ser tratado por medio de la retroflexión hasta el borde de la línea pectínea.

## Conclusión

Hemos realizado una revisión de aspectos relevantes que contengan un enfoque práctico y actualizado del manejo de la HDB.

Ha aparecido cada vez con más fuerza, el aporte en el diagnóstico de los estudios de imágenes como la Angio-TC, que permite precisar en forma no invasiva, datos del sangrado digestivo, en cuanto a actividad, localización y magnitud. Puede además, contarse con el aporte terapéutico de la embolización mediante catéteres angiográficos y sustancias que ocluyen el vaso sangrante. La endoscopia permite diagnósticos y terapéuticos satisfactorios y se ha incorporado al arsenal terapéutico el *Hemospray*, con resultados prometedores. La terapéutica endoscópica de polipectomía, mucossectomía o disección submucosa, han aportado un número de sangrados a considerar.

El manejo de estos pacientes es multidisciplinario desde el comienzo, con un enfoque clínico/quirúrgico e idealmente contando con apoyo de radiología intervencional.

## Referencias

1. Strate L, Gralnek I. ACG Clinical Guideline: Management of patients with acute lower gastrointestinal bleeding. *Am J Gastroenterol* 2016; 111: 459-74.
2. Gralnek I, Strate L. Acute lower gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med* 2017; 376: 1054-63.
3. Ghassemi K, Jensen D. Lower GI bleeding: epidemiology and management. *Curr Gastroenterol Rep* 2013; 15: 333.
4. Velayos F, Williamson A, Sousa K, et al. Early predictors of severe lower gastrointestinal bleeding and adverse outcomes: a prospective study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 485-90.
5. Camus M, Jensen D, Ohning G, et al. Comparison of three risk scores to predict outcomes of severe lower gastrointestinal bleeding. *J Clin Gastroenterol* 2016; 50: 52-8.
6. Strate L, Naumann C. The role of colonoscopy and radiological procedures in the management of acute lower intestinal bleeding. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8: 333-43.
7. Dávila R, Rajan E, Adler D, et al. ASGE Guideline: the role of endoscopy in the patient with lower-GI bleeding. *Gastrointest Endosc* 2005; 62: 656-60.
8. Geffroy Y, Rodallec M, Boulay-Coletta I, et al. Multidetector CT angiography in acute gastrointestinal bleeding: why, when and how. *Radiographics* 2011; 31: E35-E46.
9. Jensen D, Machicado G, Jutabha R, Kovacs T. Urgent colonoscopy for the diagnosis and treatment of severe diverticular hemorrhage. *N Engl J Med* 2000; 342: 78-82.
10. Nagata N, Niikura R, Sakurai T, et al. Safety and effectiveness of early colonoscopy in management of acute lower gastrointestinal bleeding on the basis of propensity score matching analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14: 558-64.

# — HEMORRAGIA DIGESTIVA DE ORIGEN OSCURO —

*Dr. Alberto Espino Espino*

## **Introducción**

La hemorragia digestiva de origen oscuro (HDOO) está definida como una hemorragia de origen no precisado que persiste o recurre después de una evaluación endoscópica negativa incluyendo endoscopia digestiva alta (EDA) y colonoscopia total. Para este capítulo se utilizará la definición de HDOO expuesta previamente, sin embargo, debemos considerar que algunos autores y nuevas guías proponen reemplazarlo por el concepto de sospecha de hemorragia de intestino delgado (HID), también conocida como hemorragia digestiva media y reservar el término HDOO sólo para aquellos que persisten con origen desconocido luego de un estudio de intestino delgado (ID) completo negativo. De acuerdo al tipo de sangrado, la HDOO puede ser dividida en evidente (sangrado visible), con presencia de hematoquezia o melena; y oculta (sangrado no visible), basado en la presencia de un test de sangre oculta en deposiciones positivo con o sin anemia ferropénica. Debido a los avances en el estudio de imágenes en ID tales como cápsula endoscópica (CE), enteroscopia profunda e imágenes radiológicas, las causas de hemorragia en ID pueden ahora ser identificadas en la mayoría de los casos.

## **Etiología**

La HDOO puede manifestarse entre 5 y 10% de los pacientes que presentan hemorragia digestiva, constituyendo un problema clínico desafiante en cuanto a diagnóstico y tratamiento. Obtener detalles de la presentación clínica son fundamentales para precisar la etiología. Las principales causas de hemorragia de ID dependen de la edad de presentación, donde destacan por frecuencia, las lesiones vasculares (angiodisplasias, lesión Dieulafoy), inflamatorias (erosiones/úlceras) y neoplasias (pólipos, síndromes poliposis), entre otras (Tabla 1). Siendo detectadas en hasta 75% de los pacientes con sospecha de HID.

## **Enfrentamiento diagnóstico**

Una detallada historia clínica y examen físico pueden orientar a determinadas etiologías. Por ejemplo, algunos datos importantes de la anamnesis son la edad del paciente, la forma de presentación del sangrado (hematemesis, hematoquezia o melena), baja de peso involuntaria, comorbilidades (cardiovasculares, enfermedad cardíaca valvular, daño hepático crónico, coagulopatías), uso de medicamentos (AINEs, aspirina<sup>®</sup>, antitrombóticos), radioterapia, antecedentes de cáncer, cirugías previas (trasplante hepático, reparación de aneurisma aórtico abdominal, o resección intestinal) o antecedente familiares (poliposis familiar, enfermedad inflamatoria intestinal). Además, será relevante investigar eventuales lesiones extradigestivas de sangrado.

Tabla 1. Causas de HDOO/hemorragia de intestino delgado (HID)

Causas comunes		Causas infrecuentes
Menores 40 años	Mayores 40 años	
Enfermedad inflamatoria intestinal	Angiodisplasias	Púrpura Henoch-Schoenlein
Lesiones Dieulafoy	Lesiones Dieulafoy	Várices de intestino delgado y/o enteropatía portal
Enteropatía AINEs (erosiones/úlceras)	Neoplasias	Amiloidosis
Neoplasia	Enteropatía por AINEs	Sd Blue Rubber Bleb Nevus
Divertículo de Meckel		<i>Pseudoxanthoma elasticum</i>
Sd poliposis		Sd Rendu-Osler-Weber
		Sarcoma de Kaposi (VIH)
		Sd Plummer-Vinson
		Sd poliposis familiar <ul style="list-style-type: none"> <li>• Poliposis familiar adenomatosa</li> <li>• Peutz-Jeghers</li> </ul>
		Papulosis atrófica maligna
		Hematobilia
		Fístula aórtico entérica
		<i>Hemosuccus entericus</i>

AINEs: Antiinflamatorios no esteroideos; Sd: Síndrome.

Mientras al examen físico se pueden buscar lesiones oculares, orales, telangiectasias, masas abdominales, dermatitis herpetiforme, eritema nodoso, estado nutricional, etc.

En los últimos años ha mejorado significativamente la capacidad diagnóstica gracias a los nuevos métodos de estudio del ID. A continuación se describen las ventajas, desventajas y las recomendaciones de uso de los principales métodos.

### 1. Repetir endoscopia convencional

Aunque la principal localización de las lesiones están en el ID, cabe destacar que hasta en 25% de los casos la causa se encuentra al alcance del estudio endoscópico convencional (ej: lesiones de Cameron, GAVE, divertículos, pólipos de colon, entre otras); por lo que repetir una endoscopia alta, colonoscopia total o inclusive una enteroscopia de empuje (no profunda) en este escenario clínico debe ser considerado por el equipo médico tratante, previo a estudiar dirigidamente el ID. Específicamente repetir una EDA debe ser considerado en casos de hematemesis recurrente, melena, o un examen previamente no completo o poco satisfactorio. Repetir un íleo-colonoscopia total debe ser considerado frente hematoquezia recurrente o si se sospecha un origen bajo del sangrado.



## 2. Cápsula endoscópica (CE)

Tanto la CE como la enteroscopia profunda revolucionaron el estudio de las patologías del ID en los últimos 15 años en todo el mundo. La CE es un método de estudio endoluminal principalmente del ID que cubre toda su extensión. Corresponde a una cápsula que es ingerida y luego recorre el tracto intestinal gracias a la motilidad de éste. La CE transmite las imágenes a un aparato de grabación que viste el paciente. Las imágenes obtenidas son posteriormente analizadas mediante un software que permite identificar lesiones con alta precisión. Es un estudio no invasivo y seguro, pero carece de potencial terapéutico. Precisa la ubicación aproximada de las lesiones en base al tiempo transcurrido del examen. Actualmente, la CE es considerada como el método de primera línea para la evaluación de HDOO, luego de haber excluido los orígenes alto o bajo, incluyendo repetición de endoscopia convencional cuando fuese indicado. La CE presenta un alto rendimiento diagnóstico (40-90% de los casos) con una alta tasa de estudio completo del ID 80-90%, y un alto valor predictivo negativo 80-100%. Según un metaanálisis realizado por Liao Z. y cols, la principal indicación de CE es HDOO en 66%, con un rendimiento diagnóstico de 59,4%, siendo las lesiones vasculares (angiodisplasia) las causas más frecuentemente encontradas (50%). En experiencias chilenas el rendimiento es similar, fluctuando entre 50-60%, siendo las lesiones inflamatorias (erosiones/úlceras) y vasculares las causas más frecuentes con 46 y 40%, respectivamente.

El rendimiento diagnóstico de la CE puede estar determinado por múltiples factores, con una mayor probabilidad de hallazgos positivos en: pacientes con hemoglobina < 10g/dL; duración del sangrado (> 6 meses); más de un episodio de sangrado; sangrado evidente vs oculto (60 vs 46%) y realizar la CE dentro de las 2 semanas desde el inicio del episodio (91 vs 34%). Existe evidencia que, realizar CE dentro de las 48-72 h de la sospecha de HID evidente tiene el mayor rendimiento diagnóstico. Esto se podría explicar por la reparación de las lesiones con cicatrices poco visibles o lesiones que hayan detenido espontáneamente su sangrado, tales como angiodisplasias o lesiones tipo Dieulafoy, por lo que es muy importante realizar este examen lo más precoz posible.

El riesgo más importante asociado es la retención de la CE que alcanza 1-2%, aunque cuando se presenta, el lugar de la retención explica la causa de la HDOO en la mayoría de los casos (> 85%). Los pacientes con mayor riesgo de retención son aquellos con sospecha o confirmación de enfermedad de Crohn, sospecha de neoplasia, antecedente de radiación abdominal y usuarios crónicos de AINES. La CE está contraindicada en pacientes con obstrucción intestinal o estenosis conocida.

## 3. Enteroscopia profunda

La enteroscopia profunda comprende una gama de estudios endoscópicos apoyados por técnicas que permiten el avance a través del ID. Incluye la enteroscopia asistida por balón (simple o doble) y la enteroscopia espiral. La técnica más validada y utilizada en el mundo es la enteroscopia doble balón (EDB). La enteroscopia profunda tiene potencial diagnóstico (incluyendo la obtención de muestras) y terapéutico. Además, permite marcar la ubicación de una lesión con tatuaje (spot), lo que facilita el seguimiento endoscópico y ubicación de lesiones

frente a la eventualidad de una cirugía. La EDB se puede realizar por vía oral (anterógrada) o anal (retrógrada), según la sospecha clínica respecto a la ubicación de la lesión. La ruta más frecuente es anterógrada, a veces es necesario realizar ambas direcciones (enteroscopia completa), pero en días separados. La EDB alcanza habitualmente desde el duodeno, yeyuno hasta el íleon proximal en la forma anterógrada y el íleon distal en forma retrógrada, aunque la profundidad alcanzada depende si existen resecciones previas y/o bridas lo que pudiese dificultar el grado de avance. Para cubrir la totalidad del ID se requiere del estudio bidireccional. La EDB es un método con un rendimiento diagnóstico entre 40-80%. Permite además, realizar tratamientos terapéuticos: hemostasia, dilatación por balón y resección de pólipos a nivel de ID. Las tasas de complicaciones en EDB diagnóstica es de 0,8%, mientras que para EDB terapéutica alcanza el 4%. Las principales complicaciones son hemorragia, perforación y pancreatitis aguda (0,3%), siendo esta última asociada a un incremento de la presión intraluminal duodenal y/o tracción de este. En el caso de HDOO es ideal contar con estudio de CE antes de la enteroscopia profunda para incrementar el rendimiento diagnóstico, definir mejor la dirección de exploración (anterógrada vs retrógrada), y reducir los riesgos propios de un procedimiento invasivo, considerando que requiere sedación profunda de al menos 2 h en promedio. La enteroscopia profunda inicial puede ser considerada en casos de hemorragia masiva o cuando la CE está contraindicada.

#### **4. Enteroscopia de empuje (Push-enteroscopy)**

Corresponde a un estudio endoscópico mediante un endoscopio flexible, habitualmente colonoscopio pediátrico, que alcanza hasta 50-120 cm del yeyuno proximal, con rendimiento diagnóstico del 24-56%. Permite tomar muestras de tejido y tiene potencial terapéutico. El desarrollo de la enteroscopia asistida (profunda) ha provocado la caída del uso de este método ya que comparativamente tiene menor capacidad de avance y estabilidad para realizar terapéutica. La enteroscopia de empuje debe considerarse si se sospechan lesiones proximales en duodeno o yeyuno proximal cercano al Treitz.

### **5. Estudios radiológicos**

*5.1 Estudios baritados:* Actualmente no deberían ser considerados para el estudio de HDOO.

*5.2 Enterografía por TAC o RNM:* Sus ventajas son permitir la evaluación de la pared del intestino y estructuras extradigestivas. Sus desventajas son su falta de potencial terapéutico y la irradiación (TAC). Su tasa de efectos adversos es mínima. La principal utilidad está en los casos de CE incompleta, negativa o contraindicada. La enterografía TAC debe ser considerada previo a una CE en el escenario de establecer una enfermedad inflamatoria intestinal (EII), historia de radioterapia, cirugía de ID (resección), y/o sospecha de lesiones estenóticas/obstructivas de ID (ej: tumores, enfermedad de Crohn), ya que permitiría además, guiar una eventual enteroscopia y/o

cirugía. La enterografía por TAC es la técnica de imagen preferida sobre la enterografía RNM para la evaluación de sospecha de HID. La enterografía RNM puede ser considerada en pacientes con contraindicaciones para TAC o para evitar exposición en pacientes jóvenes, especialmente frente a sospecha de EII o síndromes genéticos (ej: Peutz-Jeghers). En pacientes con sospecha de HID y CE negativa, se recomienda realizar enterografía por TAC si existe alta sospecha clínica de origen en ID a pesar de contar con un TAC de abdomen estándar.

*5.3 Angiografía abdomen-pelvis por tomografía computada (Angio-TAC):* Corresponde a una tomografía computada con fase de inyección de contraste arterial. Para lograr la identificación de lesiones requiere tasas de sangrado activo mayor de 0,3-0,5 mL/min que permita evidenciar la extravasación de contraste. Es útil para identificar la ubicación de la lesión sin ser invasivo, pero con los inconvenientes del uso de contraste e irradiación del paciente y ausencia de potencial terapéutico. Por lo tanto, el Angio-TAC puede ser realizado en pacientes con hemorragia digestiva aguda evidente, hemodinámicamente estables, con el objetivo de identificar el sitio de sangrado y luego guiar un manejo definitivo. El Angio-TAC es preferido sobre la enterografía por TAC en caso de hemorragia activa evidente.

*5.4 Cintigrafía con glóbulos rojos marcados:* Los estudios isotópicos sólo son útiles en hemorragia activa, constituyendo un método diagnóstico sensible, pero poco específico. Permite detectar hemorragias activas de menores tasas de sangrado (0,1-0,2 mL/min). Su sensibilidad reportada es muy variable (33-93%), especificidad (19-100%) y rendimiento diagnóstico (26-87%), y la precisión de localización (19-100%). No permite establecer la causa del sangrado, y sólo ofrece una localización aproximada, pudiendo orientar al endoscopista, radiólogo intervencional y/o cirujano respecto al estudio y/o manejo a seguir.

*5.5 Cintigrafía con tecnecio marcado (pertechnetato de Tc 99m):* Examen de elección ante la sospecha de divertículo de Meckel sangrante, con sensibilidad entre 50-90% y que se basa en la captación de este radioisótopo por la mucosa gástrica heterotópica presente en 90% de los casos de divertículo de Meckel. Similar es la situación de la duplicación intestinal con áreas de mucosa gástrica heterotópica. Debe ser considerada en pacientes jóvenes con hemorragia activa evidente con CE y enterografías normales.

*5.6 Angiografía:* Sólo permite detectar hemorragias activas mayores de 0,5 mL/min. Si bien es menos sensible que el estudio con glóbulos rojos marcados, logra localizar la lesión con mayor precisión, con rendimiento diagnóstico de 27-77%. Habitualmente no identifica etiología, salvo en casos de malformaciones vasculares. Además, cuenta con potencial terapéutico que permite embolizar selectivamente el origen del sangrado. Sin embargo, su indicación es limitada, pues las HDOO en general, pueden ser tratadas endoscópica o quirúrgicamente y la angiografía tiene riesgos de complicaciones importantes como arritmias e isquemia intestinal. Por lo tanto, en hemorragias digestivas agudas evidentes, la angiografía convencional debe

efectuarse de emergencia en pacientes hemodinámicamente inestables. La angiografía convencional no debería ser utilizada como test diagnóstico en pacientes sin sangrado activo evidente. Angiografía con provocación (con uso de anticoagulantes) podría ser considerada en el escenario de hemorragia activa evidente con CE negativa, enteroscopia profunda negativa y/o TAC negativo.

### **6. Enteroscopia intraoperatoria**

Es el último método de estudio en pacientes con historia de transfusiones y/u hospitalizaciones recurrentes sin etiología. Es un método diagnóstico altamente sensible, pero muy invasivo y efectivo procedimiento terapéutico. Su indicación ha disminuido gracias a la aparición de nuevos métodos de estudio de ID, aunque debe ser considerada cuando se han agotado todos los estudios descritos previamente. Su uso debería limitarse a escenarios donde la enteroscopia no puede realizarse, tales como en pacientes con cirugías previas y adherencias intestinales.

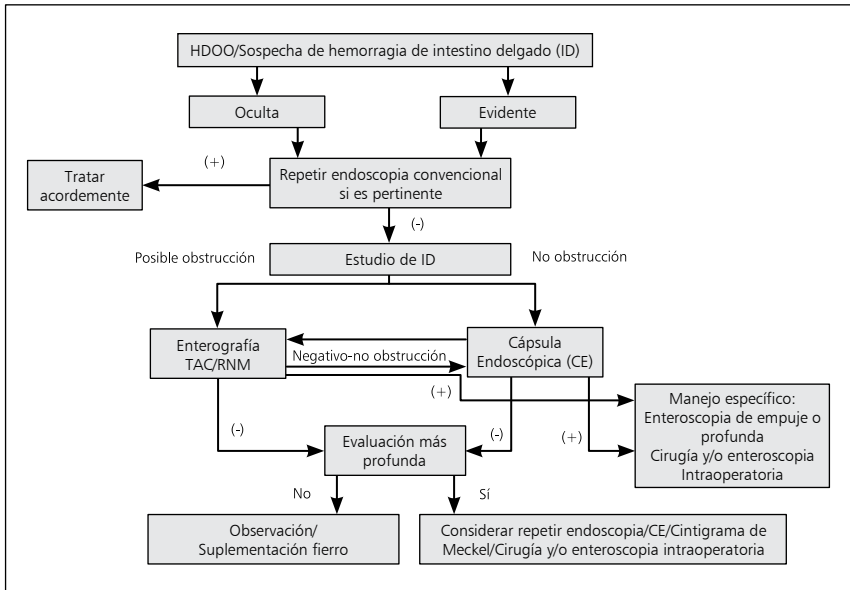
### **7. Test de sangre oculta en deposiciones (TSOD)**

Mientras un sangrado digestivo se hará evidente con al menos 100 mL/día en promedio, la positividad de un TSOD se logrará con solo 5-10 mL/día de sangrado. Los test disponibles se clasifican según la técnica: test basados en el método de Guayaco y los inmunoquímicos. La sensibilidad de cada uno dependerá de las propiedades del test, de la ubicación y cuantía del sangrado y de la motilidad intestinal. Por ejemplo, los test basados en el método de Guayaco se basan en la actividad pseudo peroxidasa del grupo Heme, mientras que, en los test inmunoquímicos se detecta hemoglobina humana intacta, por lo tanto estos últimos tendrán mayor utilidad en sangrados bajos porque los compuestos sanguíneos aún no habrán sido degradados por el metabolismo intraluminal.

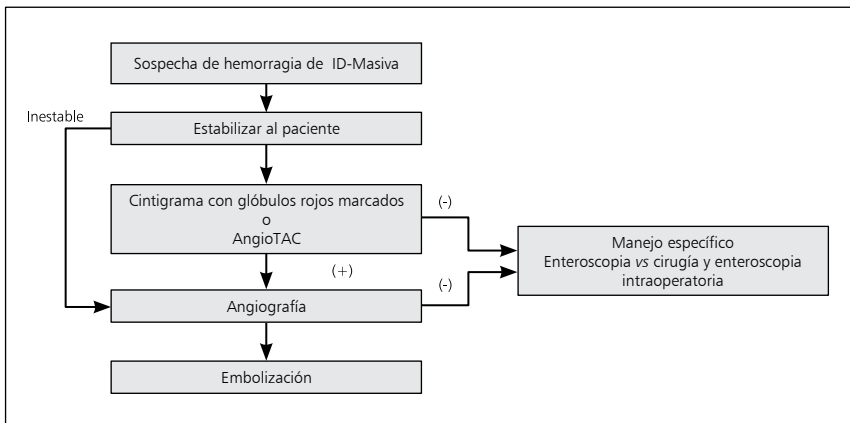
## **Manejo**

El manejo de este problema clínico es desafiante y multidisciplinario (Internista/urgenciólogo/intensivista, gastroenterólogo, cirujano digestivo, endoscopista terapéutico y radiólogo) tanto en el diagnóstico como en el tratamiento debido a lo difícil que es acceder al ID, considerando que además, el rendimiento diagnóstico y terapéutico de este cuadro depende de la presencia de sangrado activo. Este problema clínico puede eventualmente requerir múltiples estudios complejos y hospitalizaciones, lo que implica altos costos y frustración para el equipo médico, pacientes y familiares al no encontrar en ciertos casos la etiología de la HDOO. Esta accesibilidad dependerá de las formas de presentación clínica (oculta vs evidente, estable vs inestable hemodinámicamente; y masiva vs sub-aguda), recursos y experiencia de cada equipo médico y centro. En los últimos años, con la acumulación de estudios y guías clínicas se han consolidado algoritmos de manejo para orientar y facilitar el diagnóstico y tratamiento. El tratamiento de la HDOO depende de la ubicación, etiología del sangrado y nivel de estabilización hemodinámica, siendo en general la CE el estudio inicial de elección para definir luego el mejor tratamiento definitivo (endoscópico,

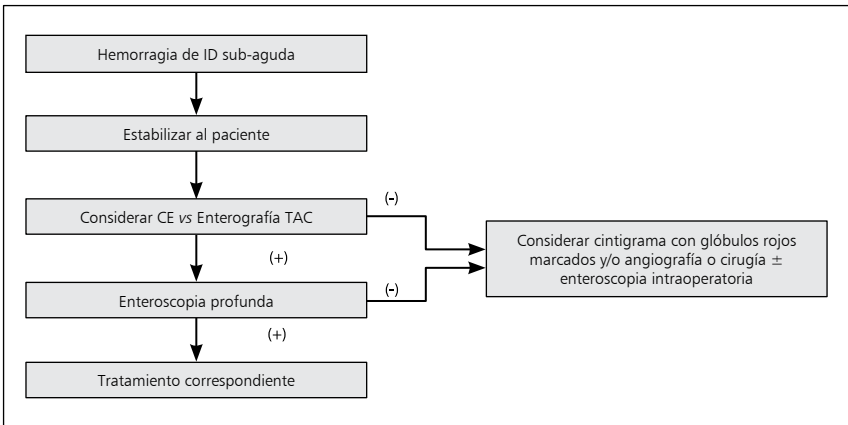
quirúrgico o seguimiento clínico con suplementación de hierro y/o hemoderivados según cada caso). En este capítulo adaptamos tres algoritmos de manejo basados en las principales guías publicadas hasta la fecha, según la forma de presentación del cuadro de HDOO (Figuras 1, 2 y 3).



**Figura 1.** Algoritmo de manejo frente a HDOO/Sospecha de hemorragia de intestino delgado.



**Figura 2.** Algoritmo para sospecha de hemorragia de intestino delgado masiva.



**Figura 3.** Algoritmo para sospecha de hemorragia de intestino delgado sub-aguda.

## Pronóstico

El pronóstico es variable y se determinará según la patología de base. Por ejemplo, en la mayoría de los casos de angiodisplasias y lesiones tipo Dieulafoy el sangrado será autolimitado. En los pacientes que se logre identificar una lesión, se procederá a tratar la causa del sangrado endoscópica o quirúrgicamente. En el caso de tumores el pronóstico dependerá si corresponden a un tumor benigno, maligno y/o si están en el contexto de un síndrome genético (poliposis) que requerirán seguimiento y tratamientos a largo plazo. En el caso de enteropatía por AINEs será de muy buen pronóstico, pero requerirá de educación y prevención respecto al uso de ciertos fármacos, incluidos, antiagregantes y anticoagulantes. Según un reciente metaanálisis realizado por Yung y cols., los pacientes con HDOO y CE negativa presentan un bajo riesgo de resangrado. No existirían diferencias significativas entre pacientes con HDOO oculta vs evidente. Estos pacientes pueden ser manejados médicamente con seguridad usando una estrategia de observar-esperar. Sin embargo, pacientes que resangran después de 2 años podrían necesitar ser estudiados por un nuevo origen de pérdida de sangre.

## Referencias

1. Gerson L, Fidler J, Cave D, Leighton J. ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Small Bowel Bleeding. *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 1265-87.
2. Pennazio M, Spada C, Eliakim R, et al. Small-bowel capsule endoscopy and device-assisted enteroscopy for diagnosis and treatment of small-bowel disorders: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy* 2015; 47: 352-76.
3. Ohmiya N, Nakagawa Y, Nagasaka M, et al. Obscure gastrointestinal bleeding: diagnosis and treatment. *Dig Endosc* 2015; 27: 285-94.
4. ASGE Standards of Practice Committee, et al. The role of endoscopy in the management of obscure gastrointestinal bleeding. *Gastrointest Endosc* 2010; 72: 471-9.
5. ASGE Standards of Practice Committee, et al. The role of endoscopy in the patient with lower GI bleeding. *Gastrointest Endosc* 2014; 79: 875-85.
6. Liao Z, Gao R, Xu C, Li ZS. Indications and detection, completion, and retention rates of small-bowel capsule endoscopy: a systematic review. *Gastrointest Endosc* 2010; 71: 280-6.
7. Pérez T, Cruz R, Agüero C, et al. Utilidad y seguridad de la cápsula endoscópica en el diagnóstico de pacientes con patología de intestino delgado. *Gastroenterol latinoam* 2016; 27; (Suppl. 2): S127.
8. Xin L, Liao Z, Jiang Y, Li Z. Indications, detectability, positive findings, total enteroscopy, and complications of diagnostic double-balloon endoscopy: a systematic review of data over the first decade of use. *Gastrointest Endosc* 2011; 74: 563-70.
9. Yung D, Koulaouzidis A, Avni T, et al. Clinical outcomes of negative small-bowel capsule endoscopy for small-bowel bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2017; 85: 305-17.

# EMBARAZO Y APARATO DIGESTIVO

*Drs. Jaime Lubascher Correa y Humberto Reyes Budelovsky*

Enfrentados a las enfermedades del aparato digestivo que pueden presentarse en una embarazada, el médico general y el especialista suelen plantearse tres preguntas:

- 1<sup>a</sup> ¿El embarazo modifica o no las manifestaciones clínicas y del laboratorio que habitualmente le permiten plantear su diagnóstico en las pacientes no embarazadas?
- 2<sup>a</sup> ¿Puede o no utilizar los métodos de apoyo diagnóstico habituales?
- 3<sup>a</sup> ¿Debe modificar o limitar la terapia farmacológica durante el embarazo?

Este capítulo pretende dar respuestas actualizadas a estas interrogantes.

## **Algunas consideraciones generales frente al uso de fármacos y procedimientos diagnósticos en pacientes embarazadas con patología digestiva**

### ***1. Seguridad del uso de fármacos durante el embarazo***

Es habitual que tanto médicos como pacientes tiendan a no usar fármacos durante el embarazo para evitar eventuales riesgos sobre el feto. Pero debemos considerar que esta medida de precaución puede también ser riesgosa tanto para la salud de la madre como para el resultado del embarazo, ya que la mayoría de las enfermedades no controladas pueden incidir negativamente sobre la unidad materno-fetal. La decisión de tratar y qué fármacos son seguros, está basada en datos apoyados en escasa evidencia. Contamos con pobre información acerca del funcionamiento de la barrera placentaria y del compartimiento fetal y menos aún con seguimientos a largo plazo para ver efectos colaterales sobre fetos expuestos a drogas u otros riesgos ambientales.

A pesar de estas limitaciones, la *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) ha realizado una clasificación de los fármacos de acuerdo a su potencial efecto dañino sobre el feto (Tablas 1 y 2). Estos datos se actualizan continuamente.

### ***2. Endoscopia durante el embarazo***

En todos los centros endoscópicos se realizan estudios endoscópicos a embarazadas, aunque su seguridad no ha sido aún demostrada, sino que se basa principalmente en opinión de expertos. Así la indicación del procedimiento debe ser considerada con un índice alto de sospecha de encontrar una patología que se beneficie de un tratamiento específico. Las contraindicaciones son las habituales, además de las obstétricas, como síntomas de parto prematuro, sufrimiento fetal, síndrome hipertensivo, etc. Se debe considerar la labilidad del feto a la hipoxia por lo que se debe oxigenar a la paciente y monitorizar la saturación de oxígeno. Preferir sedación con propofol (Clase B) o meperidina y fentanil (Clase C) que benzodiazepinas (Clase D) en especial durante el primer trimestre.



**Tabla 1. Categorías de riesgo fetal para medicamentos según la Food and Drug Administration FDA\***

Categoría	Criterio
A	Estudios bien controlados en mujeres embarazadas sin demostración de aumento de riesgo fetal y/o anomalías
B	Los estudios en animales no han revelado evidencia de daño fetal, sin embargo, no hay estudios adecuados, bien controlados en mujeres embarazadas o Los estudios en animales han demostrado efectos adversos, pero estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas no han demostrado un riesgo para el feto
C	Estudios animales mostraron efectos adversos, pero no existen estudios en mujeres embarazadas que lo confirmen o no hay ni estudios animales ni en mujeres embarazadas
D	Existen estudios controlados y/u observacionales en mujeres que demuestran riesgo fetal. Pero los beneficios de la terapia superan los potenciales riesgos
X	Adecuados estudios controlados y/u observacionales en animales o mujeres embarazadas demuestran anomalías fetales. Contraindicado su uso

\*U.S. Food and drugs Administration. FDA Consumer Magazine. May-Jun 2001; 35:3.

**Tabla 2. Categorías de la FDA de acuerdo a riesgo fetal de fármacos usados en tratamiento de enfermedades gastrointestinales y hepáticas**

Medicamento	Indicación	Categoría FDA
Adalimumab	EII	B
Adefovir	Hepatitis B	C
Amoxicilina	Infecciones: <i>H. pylori</i>	B
Azatioprina	EII - Hepatitis autoinmune	D
Benzodiazepinas	Sedación	D
Budesonida	EII	B
Certolizumab pegol	EII	B
Claritromicina	Infección: <i>H. pylori</i>	C
Ciclosporina	Trasplante - EII	C
Doxilamina	Hiperemesis gravídica	A
Entecavir	Hepatitis B	C
Esomeprazol	RGE - EAP	C
Famotidina	RGE - EAP	B
Fentanyl	Sedación - analgesia	C
Fluoxetina	Antidepresivo - SII	C
Gengibre	Hiperemesis gravídica	C
Hioscina	SII - Antiespasmódico	C

Infliximab	EII	B
Interferón alpha	Hepatitis B y C	C
Lamivudina	Hepatitis B	C
Lansoprazol	RGE - EAP	B
Loperamida	Diarrea	C
Meperidina	Sedación - analgesia	C
Mesalazina	EII	B
Metilcelulosa	Constipación	B
Metotrexato	EII	X
Metoclopramida	Náuseas - RGE	B
Metronidazol	Infecciones	B*
Omeprazol	RGE - EAP	C
Ondasentrón	Náuseas, vómitos	B
Pantoprazol	RGE - EAP	B
Paroxetina	Antidepresivo - SII	C
Prednisona	EII - Hepatitis autoinmune	B
Prednisolona	EII - Hepatitis autoinmune	C
Propofol	Sedación	B
Psyllium	Constipación	C
Ranitidina	RGE - EAP	B
Ribavirina	Hepatitis C	X
Rifaximina	SII	C
Sertralina	Antidepresivo - SII	C
Simeprevir	Hepatitis C	C
Sofosbuvir	Hepatitis C	B
Sucralfato	RGE - EAP	B
Sulfasalazina	EII	B
Telividuvina	Hepatitis B	B
Tenofovir	Hepatitis B	B
Tetraciclina	Infecciones	D
Talidomida	Sedación - Mieloma - EII	X
Ursodeoxicólico	CBP - Colestasia gravídica	B
Vitaminas B1, B6	Hiperemesis gravídica	A

\*Después del 1<sup>er</sup> trimestre solamente. B: sin evidencia de riesgo en humanos; C: riesgo posible; D: evidencias de riesgo fetal; X: riesgo fetal definitivo; RGE: reflujo gastroesofágico; EII: enfermedad inflamatoria intestinal; EAP: enfermedad ácido péptica; SII: síndrome de intestino irritable; CBP: colangitis biliar primaria.

### 3. Estudios de imágenes

No cabe ninguna duda de la utilidad de los estudios de imágenes en el diagnóstico de enfermedades digestivas, pero sabemos que debemos disminuir al máximo la exposición del feto a radiaciones ionizantes, este daño es condicionado por la dosis entregada y por la edad gestacional. Es por esto que la realización de radiología convencional y tomografía computarizada deben reservarse sólo para situaciones en que los beneficios superen ampliamente a los riesgos, sin olvidar que podemos utilizar libremente el ultrasonido. Actualmente el uso de la resonancia magnética sin contraste (debido a que el gadolinio atraviesa la placenta), ha sido de gran ayuda y puede utilizarse libremente después de las 12 semanas de gestación.

### Patología digestiva común en las embarazadas

#### *Náuseas, vómitos e hiperemesis gravídica*

Náuseas y vómitos son síntomas comunes en el primer trimestre del embarazo: pueden ocurrir hasta en 60 a 70% de los embarazos. La mayoría de los casos presentan síntomas leves y no requieren terapia específica. Se califica como **hiperemesis gravídica** cuando estos síntomas persisten y progresan, llegando a dificultar la nutrición, la adecuada hidratación y balance electrolítico de la madre. Definida por la presencia de cetonuria y pérdida del 5% del peso pre gestacional. La hospitalización está indicada cuando existe hipotensión, taquicardia, cetosis, baja de peso significativa, fatiga muscular y/o algunas anormalidades del laboratorio, tales como hipocalemia e hiponatremia. Hasta en 40% de los casos pueden detectarse leves aumentos de las transaminasas y de la bilirrubina. La fisiopatología de este síndrome aún no es bien comprendida; jugarían un rol varios factores hormonales, mecánicos y psicológicos. Se presenta más frecuentemente en pacientes con antecedentes personales o familiares de esta patología, en nulíparas, obesas, embarazos múltiples, molares, trisomía del cromosoma 21, *hidrops* fetal y de infección materna por *Helicobacter pylori*. El manejo convencional ha incluido con buenos resultados: la hidratación parenteral; suplementos de tiamina y piridoxina; uso de antieméticos comunes como la metoclopramida y domperidona; apoyo psicológico y nutrición parenteral, si fuera necesaria. La persistencia de los síntomas puede llevar a un severo compromiso nutricional, llegando a comprometer la vida de la madre y del hijo, es por esto que se continúa buscando otras terapias más efectivas para enfrentar los casos más difíciles. Ya se han presentado varias experiencias, con estudios controlados y doble ciego, que demuestran la utilidad de los corticoesteroides para frenar los síntomas en casos severos que requirieron hospitalización. Otros hallazgos interesantes, aunque controversiales han sido reportes de mejoría de casos rebeldes con la erradicación del *H. pylori*. Múltiples otras drogas se han utilizado con buenos resultados: ondansetrón, droperidol y difenhidramina, entre otros. El suplemento de jengibre también ha mostrado ser útil.

#### *Reflujo gastroesofágico en el embarazo*

La enfermedad por reflujo gastroesofágico sintomático es en extremo frecuente en el curso del embarazo. Al menos dos tercios de las embarazadas sufren de pirosis. Si bien su origen es multifactorial, el principal factor causal parece ser la disminución

de la presión del esfínter esofágico inferior y la disminución del vaciamiento gástrico, secundario al aumento de las hormonas sexuales femeninas circulantes, especialmente la progesterona. Ello, sin perjuicio de los factores mecánicos que se suman a lo anterior, en la medida que avanza el embarazo. La sintomatología es la misma que en pacientes no embarazadas, siendo raros los casos de presentación atípica o con complicaciones severas del reflujo. Por lo tanto, se reserva el estudio instrumental para casos muy seleccionados, pudiendo utilizarse con seguridad la endoscopia, pH metría de 24 horas y manometría. Están contraindicados el estudio radiológico convencional y la cintigrafía, por el riesgo de inducir malformaciones embrionarias o daño fetal.

En los casos leves suele bastar con las medidas dietéticas y posturales clásicas asociadas a terapia farmacológica no sistémica, por temor a las consecuencias que los medicamentos pudieran producir sobre la gestación. Durante años ésta fue la única conducta aceptada y condenó a muchas pacientes a consumir grandes cantidades de antiácidos de todos tipos, con malos resultados en muchas de ellas.

En la actualidad existen suficientes evidencias acerca de la bioseguridad de los fármacos inhibidores de la secreción del ácido gástrico y de los proquinéticos durante el embarazo, con tasas de complicaciones obstétricas y malformaciones fetales similares a las de la población general. Existe un gran número de mujeres embarazadas que han sido tratadas con bloqueadores H<sub>2</sub> de la histamina. Está demostrada su seguridad y efectividad, especialmente para la ranitidina en dosis de 300 mg al día, comparada con placebo y famotidina.

Los inhibidores de la bomba de protones (IBP), al igual que en la población general, han sido de gran ayuda en el manejo de los síntomas del reflujo gastroesofágico en embarazadas refractarias a otras terapias, significando una rápida respuesta y drástica disminución en la ingesta de antiácidos. No están descritas complicaciones perinatales en pacientes tratadas con omeprazol durante el embarazo y la lactancia. Los otros IBP como lansoprazol, pantoprazol y esomeprazol también han sido validados como efectivos y seguros.

Como recomendación general y tomando en cuenta la responsabilidad médico legal y las aprehensiones propias de las embarazadas, es razonable proponer un tratamiento escalonado: para síntomas leves a moderados emplear medidas generales más antiácidos, luego agregar bloqueadores H<sub>2</sub> o inhibidores de bomba de protones. Pudiendo asociarse a éstos, fármacos proquinéticos como metoclopramida y domperidona, si fueran necesarios.

### ***Úlcera péptica***

En general, es infrecuente la coexistencia de enfermedad ulcerosa péptica en el curso del embarazo. Ciertamente el reflujo gastroesofágico y la hiperemesis gravídica son mucho más frecuentes. Pero algunos síntomas son similares en las tres patologías, como la dispepsia, lo que puede dificultar la decisión de si juega o no un rol la enfermedad ulcerosa en la sintomatología de la paciente y si debe o no someterse a exámenes endoscópicos.

Como ya se explicó, no existen contraindicaciones para utilizar bloqueadores H<sub>2</sub> de la histamina o IBP para tratar en forma adecuada una úlcera péptica en una embarazada. Todo ello asociado a terapia erradicadora de *H. pylori*, si corresponde.

### ***Helicobacter pylori***

La infección por *H. pylori* juega un gran rol en la patogenia de las enfermedades gastroduodenales, incluido el cáncer. El embarazo se asocia a una serie de cambios en la inmunidad humoral y celular. Se ha observado que estas alteraciones exponen a la embarazada a contraer algunas infecciones por microorganismos. En este contexto se ha comunicado una mayor susceptibilidad a la infección por *H. pylori* durante el embarazo. Además, existen múltiples reportes de pacientes con hiperemesis gravídica severa que presentaron respuestas terapéuticas excelentes frente a la terapia antibiótica para erradicar el *H. pylori*.

Las limitaciones para la utilización de antibióticos en el curso del embarazo, son pocas. El metronidazol no debe utilizarse en el primer trimestre del embarazo y las fluoroquinolonas estarían contraindicadas durante todo el período de gestación. En cambio, pueden administrarse sin problemas: amoxicilina, macrólidos y sales de bismuto.

### ***Constipación y diarrea***

La constipación está presente entre 11 y 40% de las embarazadas. Su patogenia parece deberse a 2 factores principales: los niveles elevados de progesterona, que producen una disminución de la actividad de la musculatura lisa del colon, sumados a la compresión extrínseca del útero grávido sobre el colon sigmoides. Otros factores asociados pueden ser la ingesta de suplementos de hierro e hidróxido de aluminio, entre otros. El manejo de este cuadro requiere esencialmente del aumento de la fibra dietaria, de la ingesta de líquidos y agentes externos que suplementan fibra como el *Psyllium*. Están contraindicados los laxantes que contengan antroquinonas, cáscara sagrada, aceite de castor, aceite mineral y fenoltaleína. La constipación pertinaz puede complicarse con patología hemorroidal, impacción fecal, dolor abdominal y pelviano.

La evaluación y el tratamiento de un cuadro diarreico en la embarazada no difieren del manejo en una población de mujeres no embarazadas. Frente a cuadros febriles que sugieren infección bacteriana se debe intentar determinar la etiología con coprocultivos especiales y ayuda de las nuevas técnicas de biología molecular (PCR) para determinar enteropatógenos, en forma especial se debe descartar la infección por *Listeria*, de especial avidez por las gestantes con riesgos materno fetales importantes. De ser necesario el uso de antibióticos se pueden usar con seguridad derivados de penicilina y cefalosporinas de 1ª a 4ª generación, los macrólidos (eritromicina y azitromicina) recomendación B. Preferible no usar cloranfenicol ni quinolonas (recomendación C).

### ***Síndrome de intestino irritable (SII)***

El SII es una patología de altísima prevalencia en población femenina y joven, por lo que es esperable que esté presente en muchas mujeres embarazadas. Los síntomas clásicos son dolor abdominal crónico asociado a cambios en el hábito intestinal en ausencia de causas orgánicas evidentes son similares a los de las no embarazadas aplicándose los criterios clásicos (Roma IV). Por lo que una adecuada evaluación clínica y de laboratorio asociado a la ausencia de síntomas de alarma, suelen ser suficientes para el diagnóstico (ver capítulo de síndrome de intestino irritable).

### ***Enfermedades inflamatorias intestinales crónicas (EII)***

La evolución y el desenlace final de las pacientes embarazadas con EII no parecen diferir mayormente de la población general de pacientes con estas enfermedades. Esto se traduce en la buena respuesta farmacológica que suelen tener estas pacientes. Muchas drogas han sido utilizadas con seguridad en el curso del embarazo, entre ellas: sulfasalazina, mesalazina y otros derivados 5-ASA, corticoesteroides e inmunosupresores. En la mayoría de los casos han permitido disminuir la actividad de la enfermedad y alejar la eventual necesidad del tratamiento quirúrgico. Si se usa sulfasalazina debe suplementarse con ácido fólico. El parto vaginal estaría contraindicado en la enfermedad de Crohn con enfermedad perianal compleja, por el riesgo de complicaciones locales.

Las consideraciones terapéuticas son las mismas de la población general de pacientes con EII. Si una paciente estaba bajo tratamiento farmacológico eficaz desde antes de embarazarse, no debe suspender la terapia por haberse constatado un embarazo; por el contrario, debe estar la enfermedad bien controlada farmacológicamente previo al embarazo para así evitar recaídas durante la gestación, cuando se hace más difícil inducir su remisión. La azatioprina y la 6-mercaptopurina, si están bien indicadas, deben mantenerse. Esta experiencia se desprende de la gran cantidad de pacientes trasplantadas que se han embarazado estando en terapia inmunosupresora, sin encontrarse mayores tasas de malformaciones fetales al mantener su tratamiento. En cambio, debe suspenderse el metotrexato, ojalá 6 meses antes de la concepción. El uso de terapia biológica, usando antagonistas del factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) está en franco aumento y ya existen múltiples casos reportados de uso de infliximab, adalimumab y certolizumab en pacientes embarazadas con EII, sin complicaciones perinatales asociadas. Pero es importante considerar que, por ser inmunoglobulinas, se transportan activamente en la placenta, alcanzando niveles altos en el feto, por lo que se recomienda programar la última dosis de infliximab cerca de la semana 30 de gestación y para adalimumab entre la semana 30 a 34, aunque actualmente muchos grupos proponen mantener la terapia convencional en especial en pacientes con EII severas de alto riesgo de reactivación y complicaciones. Además, estos niños nacidos de madres en terapia biológica no deben recibir vacunación con gérmenes atenuados, al nacer: el ejemplo en Chile es la vacuna BCG. En cambio, certolizumab pegol no atraviesa la barrera placentaria.

### ***Patología biliar y pancreática en el embarazo***

El embarazo condiciona un mayor riesgo de enfermedad biliar debido a una bilis más litogénica y cambios en la motilidad vesicular. Por lo tanto, se deben buscar dirigidamente estas patologías en mujeres embarazadas con dolor abdominal. La pancreatitis es poco común y las etiologías a investigar son las habituales siendo la causa biliar y la hipertrigliceridemia las más comunes. El uso del ultrasonido y la resonancia magnética con técnica de colangiografía permiten una evaluación completa de la vía biliar y pancreática. Ideal es el manejo conservador, pero si es necesaria se puede realizar colangiografía endoscópica con protección uterina y usando la menor cantidad de radiación posible, así como la cirugía idealmente laparoscópica con menos morbimortalidad para la madre y el feto.

## Hepatopatías en la mujer y sus influencias recíprocas durante el embarazo

### *Aspectos particulares de las hepatopatías en la mujer*

La mayoría de las enfermedades hepáticas, agudas o crónicas, se presentan indistintamente en ambos sexos, pero algunas tienen características epidemiológicas y clínicas particulares en el sexo femenino:

En el caso del *daño hepático agudo*, el sexo femenino tiene mayor riesgo de que adopte la forma *fulminante* (con alta letalidad): alrededor de 70% de los casos de hepatitis fulminante se producen en mujeres. Esta situación varía según sus causas específicas: 67% de las hepatitis fulminantes por drogas ocurren en mujeres, lo que aumenta a 74% en la sobredosis de paracetamol, se aproxima a 60% en las hepatitis fulminantes de causa indeterminada; pero en las hepatitis por virus A la prevalencia de la forma fulminante es similar en ambos sexos.

Entre las *hepatopatías crónicas*, el sexo femenino tiene una prevalencia definida mayor de colangitis biliar primaria (“cirrosis biliar primaria”): 95% de los casos se diagnostican en mujeres; de hepatitis autoinmunes (75%); casos con sobreposición de ambas patologías (99%); adenomas hepáticos y fibrosis nodular focal (95%). Es un fenómeno universal que las mujeres beben menos alcohol que los hombres; sin embargo, comparando mujeres y hombres con similar ingesta de etanol, las mujeres tienen mayor riesgo de adquirir dependencia, la desarrollan más rápidamente y evolucionan hacia una cirrosis en una mayor proporción que los alcohólicos crónicos. La velocidad de progresión de la hepatitis crónica por virus C es más lenta en las mujeres y sus tasas de respuesta al tratamiento antiviral son mayores que en los hombres.

### *Embarazo y hepatopatías*

El embarazo ocurre habitualmente en mujeres jóvenes, previamente sanas, pero ocasionalmente pueden aparecer manifestaciones clínicas de una hepatopatía que requiera la atención de un internista o un gastroenterólogo. Entre las primeras dudas que debe resolver el médico están si se trata de una enfermedad hepática aguda sobreimpuesta en un embarazo, o es una hepatopatía crónica que había pasado desapercibida, o es una hepatopatía específica de la gravidez.

El cuadro clínico y la evolución de las *hepatitis agudas* sobreimpuestas en una embarazada son similares que en pacientes no-embarazadas. Los recursos para el diagnóstico clínico, de laboratorio e imagenológicos son también los mismos, excepto que en la embarazada es necesario evitar los métodos invasivos y los que empleen radiaciones (en este caso, aplicando protección sobre el útero grávido). En cambio, es muy útil la ecotomografía abdominal.

La *hepatitis aguda por virus A* puede presentarse en cualquier etapa de un embarazo, particularmente en mujeres expuestas al riesgo de contagio durante un brote epidémico. La demostración de anticuerpos anti virus A (particularmente de la clase IgM) en la sangre materna es fundamental para sustentar el diagnóstico de una hepatitis aguda por este virus. Generalmente su curso clínico es similar que en una paciente no embarazada, pero cuando ocurre en el tercer trimestre de un embarazo muestra tendencia a mayor severidad, con complicaciones médicas (ej: curso fulminante) y obstétricas (partos prematuros). La transmisión materno-fetal es excepcional y si la

madre ha desarrollado anticuerpos contra el virus A, traspasan la barrera placentaria y confieren inmunidad al niño durante su primer año de vida.

La prevalencia de la **infección por el virus E de las hepatitis** es alta en países de Asia y África, pero parece ser muy baja en el mundo occidental. En India y la región asiática se han descrito brotes epidémicos y, cuando la infección afecta a embarazadas, provocaría hepatitis fulminante con alta letalidad. El mecanismo de transmisión es similar al del virus A y no existe aún una vacuna.

Las **hepatopatías crónicas avanzadas**, con un grado importante de insuficiencia hepática, suelen provocar esterilidad. Sin embargo, pueden embarazarse pacientes en las etapas iniciales de una colangitis biliar primaria, de una hepatopatía por hemocromatosis o por enfermedad de Wilson, en hepatitis crónicas (autoinmunes o virales), y algunas pacientes con cirrosis alcohólica. Actualmente, el diagnóstico más precoz de estas hepatopatías y la eficacia de algunos tratamientos específicos permiten que mujeres jóvenes se embaracen a pesar de tener una enfermedad hepática crónica. El embarazo puede alterar la historia natural de algunas hepatopatías y, a su vez, la hepatopatía puede modificar el pronóstico del embarazo; ambas situaciones deben juzgarse según el diagnóstico específico y la funcionalidad hepática materna al iniciarse el embarazo.

En el caso de embarazadas **portadoras crónicas del virus B de las hepatitis**, el niño tiene un riesgo importante de contagio por transmisión vertical de la infección. La transmisión viral transplacentaria sería infrecuente, pero el riesgo de contagio crece notablemente por la exposición del niño a la sangre materna durante el parto o la cesárea. Afortunadamente, este riesgo puede reducirse a menos del 5% si dentro de las primeras 12 horas se aplica una inmunización pasiva-activa al recién nacido, inyectándole inmunoglobulina específica para el virus B (0,5 ml intramuscular, en la parte alta de un muslo) y simultáneamente se inicia su vacunación contra el virus B: la primera dosis de vacuna se inyecta en un sitio diferente al de la inmunoglobulina (de preferencia en el otro muslo) en las primeras horas o días post-parto y se repiten las dosis 1 y 6 meses después. En los prematuros que nacieron con menos de 2 kg de peso se recomienda posponer la primera dosis de la vacuna hasta que cumplan un mes de vida porque durante ese lapso la inmunogenicidad de la vacuna es pobre. Este esquema de profilaxis del niño permite la lactancia materna. En las portadoras crónicas asintomáticas del virus B no existen estudios que hayan comparado los riesgos y beneficios del tratamiento antiviral específico durante el embarazo. En cambio, en el caso de una paciente que tenga una **hepatitis crónica activa por virus B**, con una "carga viral" alta (nivel de ADN viral  $\geq 10^8$  UI/mL), existe consenso para administrar el tratamiento antiviral aún durante el embarazo, con lamivudina o tenofovir.

En las mujeres **portadoras crónicas del virus C de las hepatitis**, es difícil aconsejarlas si deben recibir un tratamiento específico antes de que se embaracen o tratarlas sólo si se embarazan. Esta es una decisión que deben tomar en conjunto la paciente y el especialista, el que debe informarla sobre los riesgos eventuales que correrán ella y su niño si se embaraza siendo portadora del virus C. Si la paciente prefiere ser tratada antes de embarazarse, ello la obliga a posponer su embarazo entre 9 y 24 meses después de iniciado el tratamiento, pero si éste es exitoso, elimina el riesgo de transmisión al niño. Entre los datos que deben presentarse a la paciente están el que



el tratamiento antiviral no siempre consigue una erradicación viral total, que en las portadoras crónicas el riesgo de transmisión vertical del virus *in utero* parece ser muy bajo, y también sería baja la tasa de transmisión perinatal. La lactancia materna no se asocia con transmisión de la infección por virus C al niño, excepto si hubiera heridas sangrantes en los pezones. No existe todavía profilaxis específica para el virus C.

En las pacientes con **hepatitis crónica por virus C** se describe que los niveles séricos de aminotransferasas tienden a disminuir durante un embarazo, pero tienen un rebote en el puerperio, acompañado con astenia y dolores musculares. No se han detectado cambios espontáneos en los niveles séricos de ARN del virus C durante la gestación. En estas pacientes, el embarazo no aumenta la mortalidad de la paciente ni tampoco el riesgo vital del feto. Existe un riesgo bajo de contagio perinatal del hijo (a), que se concentraría en las pacientes con niveles séricos positivos de ARN viral, cuando coexiste en la madre una infección por VIH y cuando el tiempo que media entre la ruptura de membranas y el parto supera 6 horas. Dado el riesgo de contaminación del niño por sangre materna, se desaconseja la monitorización fetal intraparto mediante punciones del cuero cabelludo. La elección entre parto vaginal o cesárea ha tenido resultados contradictorios en cuanto al riesgo de contagio del niño.

Tal como ocurre en otras infecciones con virus hepatotropos, es prudente que un tratamiento con fármacos antivirales en embarazadas sea decidido y controlado por médicos con experiencia en el uso de estos fármacos: sus indicaciones, contraindicaciones, posología, duración del tratamiento, diagnóstico y manejo de sus riesgos y complicaciones. No disponemos aún de estudios que excluyan una posible teratogenicidad de las nuevas terapias libres de interferón, pero la lamivudina sería el fármaco antiviral de elección durante el embarazo.

Existen series pequeñas de pacientes con **colangitis biliar primaria** iniciada en edad juvenil, que se han embarazado. En ellas se ha descrito un aumento de la hiperbilirrubinemia durante el embarazo y, en casos previamente asintomáticos, se ha observado la aparición de un síndrome colestásico en el tercer trimestre, cuya evolución clínica y de laboratorio las ha catalogado inicialmente como “colestasis gravídica”; sin embargo, si persisten el prurito y las anormalidades bioquímicas durante semanas o meses después del parto, o reaparecen algunos meses después, deben hacerse nuevos estudios bioquímicos, inmunológicos e imagenológicos que probablemente van a demostrarnos que cuando se embarazaron tenían ya una colangitis biliar incipiente, que se manifestó como un síndrome colestásico en los últimos meses o semanas del embarazo, probablemente gatillado por la mayor producción y metabolismo de progesterona y estrógenos. En las embarazadas portadoras de una colangitis biliar primaria hay mayor prevalencia de mortinatos y partos prematuros y está indicado aplicarles la misma vigilancia obstétrica y médica que a las pacientes con colestasis gravídica: el ácido ursodeoxicólico es un fármaco que ha mostrado eficacia sobre la evolución clínica y bioquímica de ambas enfermedades, sin efectos nocivos en los niños.

En pacientes con **hepatitis autoinmune** que se han embarazado, se han descrito “brotes” de la enfermedad en el primer trimestre del embarazo o post-parto, con acentuación de los síntomas y de las alteraciones del laboratorio; en cambio, ambas variables tienden a atenuarse durante el 2° y 3° trimestre. Las pacientes presentan

mayores tasas de complicaciones obstétricas (cercasas a 25%) que las embarazadas sanas. La mortalidad materna no parece aumentar, aún en pacientes que tengan ya una cirrosis inicial. El pronóstico fetal está ensombrecido por un mayor riesgo de mortinatos y partos prematuros. No se ha verificado aumento de malformaciones congénitas en los niños nacidos de estas madres, salvo si se han administrado análogos de las purinas para tratar la enfermedad materna, antes de saber que están embarazadas. Actualmente se recomienda vigilar la estabilidad de la enfermedad materna durante el embarazo, estar atentos al riesgo de brotes, especialmente post-parto y, si requieren tratamiento farmacológico, pueden utilizarse la prednisona, ciclosporina y tacrolimus, pero debe excluirse el micofenolato por el riesgo de sus efectos nocivos sobre el feto.

El embarazo es excepcional en pacientes con **cirrosis alcohólica**, dada la alta frecuencia de amenorrea e infertilidad en ellas. Cuando se produce un embarazo en estas pacientes, las tasas de complicaciones obstétricas son altas (15 a 20%), con abortos espontáneos, mortinatos y partos prematuros. Si existe hipertensión portal, ésta amenaza notoriamente la sobrevida materna y fetal. Entre 25 y 40% de las pacientes cirróticas embarazadas sufren hemorragias digestivas por rotura de várices esófago-gástricas o por gastropatía portal, con mayor frecuencia y letalidad en el 2º trimestre y durante el parto; su tratamiento es similar al que se aplicaría a una paciente cirrótica no embarazada y la terapia endoscópica tiene un rol crucial. En el pronóstico materno y fetal influye claramente la capacidad funcional hepática que tenía la madre al iniciarse el embarazo.

### **Hepatopatías específicas de la gravidez**

Existen hepatopatías que son exclusivas de las embarazadas y tienen características clínicas y severidad específicas.

#### ***Ictericia por hiperemesis gravídica***

Entre 10 y 30% de las pacientes con hiperemesis gravídica intensa, que limita su alimentación e hidratación oral, pueden presentar compromiso hepático con una ictericia leve (hiperbilirrubinemia menor de 8 mg/dL, de predominio conjugada) y un aumento leve a moderado de las aminotransferasas séricas (habitualmente menor de 500 UI/L). Si han tenido un ayuno prolongado, puede encontrarse hipoprotrombinemia que se corrige con la inyección de vitamina K. En casos aislados en que se tomó una biopsia hepática, ésta mostró una leve degeneración vacuolar centrizonal y escasa colestasis. Se desconoce la patogenia de las alteraciones hepáticas y no hay medidas específicas para corregirlas.

El reposo y la sedación de las pacientes atenúan el cuadro y puede ser necesario un período breve de ayuno, con hidratación parenteral, para contrarrestar el efecto de vómitos persistentes. La ictericia y las anomalías del laboratorio hepático regresan rápidamente al cesar los vómitos y restituirse la alimentación oral. El diagnóstico diferencial debe plantearse, en primer lugar, con las hepatitis agudas, particularmente por virus A, siendo indispensables los tests bioquímicos de función hepática y la serología viral. En las enfermedades causadas por otros virus hepatotropos, particularmente *Hepes simplex*, el examen físico puede revelar compromiso faríngeo, adenopatías

múltiples y gran elevación de aminotransferasas séricas; su diagnóstico se confirma por la serología específica y responde bien a la terapia con aciclovir, cuyo uso no está restringido en la embarazada. Otros diagnósticos que deben considerarse en los casos más severos de hiperemesis, son la mola y las implantaciones anómalas del embrión, por lo cual debe contarse siempre con el apoyo del obstetra.

En el tratamiento de la hiperemesis severa con diagnóstico seguro, pueden administrarse metoclopramida 5 a 10 mg cada 6 h, o domperidona 10 a 20 mg cada 6 u 8 h. Para prevenir una encefalopatía de Wernicke se recomienda administrar tiamina 100 mg i.v. semanales, o por vía oral 150 mg diarios.

### ***Coletasis gravídica (CG) o Coletasis intrahepática de la embarazada (CIE)***

Se caracteriza por prurito cutáneo sin lesiones visibles (antes del rascado), coincidente con algunas alteraciones de las “pruebas hepáticas”, que aparecen durante el tercer trimestre de un embarazo, persisten durante el resto de la gestación y desaparecen en el puerperio. El prurito se inicia generalmente en las plantas y las palmas y puede luego extenderse a la mayoría de la superficie cutánea, es más intenso de noche y tiene fluctuaciones espontáneas en su intensidad. Las alteraciones del laboratorio más frecuentes son la elevación leve a moderada de las aminotransferasas séricas (2 a 10 veces sobre el máximo normal) y de las sales biliares séricas; una de cada 8 a 10 pacientes tiene una leve hiperbilirrubinemia de predominio conjugada, con ictericia clínica en algunas; las fosfatasa alcalinas séricas se elevan, pero la superposición de valores con los que se observan en un embarazo normal (por isoenzimas placentarias) le restan utilidad diagnóstica; sólo una mínima proporción de pacientes tiene una elevación leve de la gamaglutamil transpeptidasa sérica (GGT). Un requisito fundamental para el diagnóstico es que tanto el prurito como las alteraciones bioquímicas desaparezcan rápidamente post-parto (en días); la normalización de las fosfatasa alcalinas séricas puede demorar 4 a 6 semanas.

En las pacientes con inicio precoz del prurito (antes de la semana 33 de embarazo) y particularmente cuando tienen hiperbilirrubinemia, se ha detectado una esteatorrea subclínica, que puede afectar la nutrición materna dificultando la absorción intestinal de vitaminas liposolubles, causando una hipoprotrombinemia por carencia de vitamina K, que aumenta el riesgo de hemorragias.

La CG no evoluciona a un daño hepático crónico. Las pacientes tienen 40 a 60% de probabilidad de que la enfermedad se repita en futuros embarazos, tienen mayor riesgo de presentar hepatitis colestásica si usan contraceptivos hormonales y tendrían mayor prevalencia de coleditiasis. Recientemente se ha comunicado una asociación entre la CG y la hepatitis C, antes y después de diagnosticarse la CG, por lo que se recomienda investigar los marcadores séricos de virus C en las pacientes con CG.

En Chile, en la década 1960 a 1970 se registró la prevalencia de CG más alta del mundo: 14% de las embarazadas atendidas en maternidades del sistema público de salud, pero en los años recientes esta prevalencia ha tenido una caída notable, a menos de 2%, disminuyendo también su severidad clínica y bioquímica. Se desconoce la causa de la enfermedad. En su patogenia intervendrían las hormonas sexuales que aumentan progresivamente en el embarazo (estrógenos y progesterona) y/o sus metabolitos, en pacientes con una predisposición genética, incluso con relación

étnica (mayor prevalencia en población mapuche). El factor genético que determina la predisposición metabólica interactuaría con factores ambientales, probablemente dietarios. Las fluctuaciones anuales y estacionales de la prevalencia de la CG en Chile y en otros países apoyan la idea de que algún(os) factor(es) ambiental(es) jueguen un rol importante en su patogenia.

La CG es una enfermedad benigna en las madres, sin letalidad materna. No conduce a una insuficiencia hepática grave ni tiene complicaciones extrahepáticas, pero aumenta el riesgo de sufrimiento fetal, provocando partos prematuros y mortinatos. El pronóstico fetal es más sombrío en las CG de comienzo precoz, en las que desarrollan ictericia y cuando la enfermedad se asocia con otra patología gestacional (ej: pre-eclampsia) o con infecciones (ej: urinarias).

Las pacientes con CG requieren vigilancia obstétrica sobre la unidad fetoplacentaria, para decidir oportunamente el término del embarazo si aparecen signos de sufrimiento fetal.

Cuando el prurito se inició después de la semana 35 de embarazo, no hay medidas satisfactorias para atenuarlo porque los únicos fármacos con utilidad demostrada demoran una semana o más en alcanzar su efecto máximo (ácido ursodeoxicólico) o tienen pobre tolerancia materna (colestiramina). Los antihistamínicos y sedantes tienen escasa eficacia sobre el prurito materno, pero vale la pena ensayarlos en las pacientes con prurito de comienzo tardío.

En cambio, en las pacientes con prurito de comienzo precoz (antes de la semana 35) la administración oral de ácido ursodeoxicólico (15 a 20 mg/kg de peso, repartido en dos dosis diarias), atenúa el prurito en la mayoría de las pacientes, corrige las alteraciones bioquímicas hepáticas y permite prolongar el embarazo hasta su término normal (semana 37 o más), sin prematuridad ni mortinatos. La tolerancia materna del ácido ursodeoxicólico es muy satisfactoria y no se han comprobado efectos adversos en la madre ni en el niño. El mecanismo íntimo de su acción se desconoce, pero se le asimila a su efecto benéfico en pacientes con colestasis crónicas, como la colangitis biliar primaria. Dada la importancia que tiene administrar un fármaco nuevo durante el embarazo, se recomienda hacerlo con pleno conocimiento de ello por la paciente y el obstetra, prefiriendo su uso en los casos de mayor severidad, especialmente los de comienzo precoz, en las pacientes con ictericia y en las que tienen antecedentes de mortinatos en embarazos previos afectados por CG. Los efectos benéficos del ácido ursodeoxicólico en la CG fueron comunicados originalmente desde Chile y han sido apoyados recientemente por un metaanálisis de la experiencia internacional.

Algunas embarazadas presentan prurito con las mismas características de localización, intensidad fluctuante, aparición durante el segundo o tercer trimestre del embarazo, con desaparición espontánea días antes o después del parto, pero sin alteraciones del laboratorio hepático: sin elevación de aminotransferasas séricas, sales biliares séricas, bilirrubinemia u otras. Estas pacientes son catalogadas como **Prurito gravídico**. En ellas el riesgo fetal no aumenta, salvo si hubiera antecedentes de mayor riesgo en embarazos previos. Existe consenso para no adelantar su parto ni recurrir a cesárea. El tratamiento con ácido ursodeoxicólico, sedantes o antihistamínicos puede mejorar el prurito. Se desconoce si es una "forma frustra" de la CG genuina o en ellas el prurito está causado por otra entidad.

### ***Hígado graso agudo obstétrico (HGAO)***

Se caracteriza por la aparición brusca en las últimas semanas del embarazo o, excepcionalmente, en los primeros días del puerperio, de una ***insuficiencia hepática aguda o fulminante***, cuyo sustrato anatómico es una degeneración grasa microvesicular en los hepatocitos, con escasa necrosis o inflamación. Tiene una incidencia bajísima (un caso entre 10.000 a 15.000 embarazadas), causando letalidad entre 0 y 14% de las madres y en cerca del 40% de los niños. La causa se desconoce; en algunas pacientes y en sus hijos se ha identificado una alteración en el metabolismo mitocondrial de los ácidos grasos y un estrés oxidativo, localizados en el hígado materno y fetal, y en la placenta, con posible transmisión genética.

La sintomatología se inicia con malestar general y anorexia (“como gripe”), seguidos en horas o pocos días por náuseas y vómitos, que son la manifestación cardinal en sobre 90% de los casos. Se acompañan de cefalea y dolor sordo en el cuadrante superior del abdomen. Un interrogatorio dirigido, recoge en muchas pacientes, el antecedente de sed y polidipsia en desproporción con las pérdidas por los vómitos (¿diabetes insípida o secreción inapropiada de hormona antidiurética?). En pocas horas o días la paciente se agrava, con encefalopatía hiperamonémica que puede llegar al coma. Es frecuente la aparición de ictericia con coluria, de intensidad leve a máxima. Simultáneamente hay manifestaciones clínicas y ecográficas de sufrimiento fetal, que en alrededor de 30% provoca un mortinato antes de que la madre alcance a llegar al centro asistencial adecuado. El laboratorio muestra hiperbilirrubinemia de predominio conjugada, elevación leve a moderada de aminotransferasas séricas (< 1.000 UI/L), hipoglicemia (fenómeno metabólico que es indispensable controlar de inmediato y vigilar hasta la mejoría definitiva), hipoprotrombinemia que no mejora con vitamina K, caída de los niveles séricos de fibrinógeno (que habitualmente están elevados en un embarazo normal), plaquetopenia y otros trastornos de la coagulación, leucocitosis, acidosis metabólica y signos de insuficiencia renal. En algunas series, en 50% de las pacientes se sobrepusieron las alteraciones propias de una pre-eclampsia o del síndrome de HELLP.

La biopsia hepática asegura el diagnóstico del HGAO al mostrar la imagen típica de una metamorfosis grasa microvesicular, particularmente en la zona 3 del lobulillo, con escasos focos de necrosis e inflamación periportal. Para demostrar que las microvesículas contienen grasa es indispensable que la muestra (o un trozo de ella) sea fijada por congelación y no en formalina, y aplicar colorantes específicos para grasa. Sin embargo, la biopsia hepática no es indispensable para decidir la conducta obstétrica; además, los trastornos de la coagulación frecuentemente impiden hacer este examen invasivo durante la etapa más grave de la enfermedad.

El HGAO es una emergencia médico-obstétrica. Su diagnóstico se puede plantear en base a la historia clínica y el examen físico y, en tal caso, basta una sospecha clínica bien fundamentada para que -aunque no se disponga todavía del laboratorio básico- se consiga la internación inmediata de la paciente en un hospital de nivel terciario, que cuente con unidades de cuidados intensivos para adultos y para recién nacidos. La sobrevida materna y fetal dependen de la precocidad con que se interrumpa el embarazo, por lo cual debe tomarse esta decisión apenas se haya hecho claro el diagnóstico y se hayan resuelto los problemas de manejo metabólico inmediato. Para una

atención adecuada pre y post parto es prudente contar con la participación en equipo del obstetra, internista-hepatólogo, intensivista, anestesista, hematólogo y neonatólogo. Muchas obstetras prefieren interrumpir el embarazo por cesárea, aplicando anestesia general si hay trastornos graves de la coagulación. Entre las razones que fundamentan la interrupción inmediata del embarazo está que no se han comunicado casos en que la madre se haya recuperado antes del parto o la cesárea. En la mayoría de las pacientes, el parto da inicio a una mejoría paulatina de la madre, pero en algunos casos la enfermedad se ha desencadenado o agravado en el puerperio inmediato.

En el cuidado perioperatorio de la madre se debe atender a las alteraciones metabólicas y las complicaciones frecuentes en esta enfermedad: **insuficiencia hepática fulminante**, con encefalopatía; **coagulopatía compleja** (con posibilidad de un síndrome de HELLP o de una coagulación intravascular diseminada); **hemorragia digestiva** o en otros sitios; **hipoglucemia recurrente** (cuyo control generalmente requiere la infusión intravenosa continua de una solución concentrada de glucosa); **ascitis**; **insuficiencia renal**; **pancreatitis aguda**; **septicemia**. El recién nacido debe ser atendido en la correspondiente unidad de cuidados intensivos. El trasplante hepático materno debe plantearse aplicando los criterios comunes a las insuficiencias hepáticas fulminantes, especialmente si el deterioro materno continúa en los primeros días del puerperio, sin signos de regeneración hepática.

El HGAO no deja secuelas y su recurrencia en embarazos sucesivos ha sido comunicada solamente en casos excepcionales.

### ***Hepatopatía aguda en la pre-eclampsia***

La pre-eclampsia se caracteriza por la tríada de hipertensión arterial, edema y proteinuria, aparecida en el tercer trimestre del embarazo o en el puerperio; si se agregan convulsiones, constituye una eclampsia. En estas pacientes frecuentemente se comprueban manifestaciones clínicas y del laboratorio que indican un daño hepático: dolor en el cuadrante superior derecho del abdomen o en el epigastrio, ictericia con coluria, elevación leve a mayor de las aminotransferasas séricas. La histopatología hepática muestra focos hemorrágicos múltiples y un depósito sinusoidal de fibrina y fibrinógeno que son más prominentes en las zonas vecinas a las tríadas portales; pueden encontrarse zonas con degeneración grasa microvesicular, idéntica al HGAO.

Hemorragias subcapsulares pueden causar una **rotura hepática**, que se debe sospechar cuando la paciente se agrava bruscamente, con intensificación del dolor y la distensión abdominal, hipotensión arterial, disminución del hematocrito, lo que corresponde a un hemoperitoneo que generalmente exige una laparotomía de urgencia.

El compromiso hepático, sumado a las alteraciones circulatorias propias de la pre-eclampsia, puede provocar edema cerebral, coma, convulsiones, hemorragias y microinfartos cerebrales. Las formas graves de pre-eclampsia con compromiso hepático, se ven preferentemente en multíparas “añosas”. En algunas series publicadas, hasta en un tercio de las pacientes la pre-eclampsia se hizo evidente en los últimos días de su embarazo o en el puerperio inmediato.

El tratamiento de las pacientes con hepatopatía por pre-eclampsia es el que corresponde a la enfermedad de base (pre-eclampsia): reducir la hipertensión arterial (labetolol, metildopa o nifedipino), corregir las complicaciones metabólicas y he-

morrágicas e interrumpir el embarazo a la brevedad posible, con todas las medidas que tiendan a proteger la sobrevivencia del niño. En los casos menos graves y con menos de 32 semanas de embarazo, es posible administrar corticosteroides para acelerar la maduración pulmonar fetal antes de inducir el parto.

### **Síndrome de HELLP**

Es una anemia hemolítica microangiopática cuyo nombre procede de la sigla en inglés: “*hemolysis (H), elevated liver enzymes (EL) and low platelets (LP)*”. En 70 a 80% de los casos es un fenómeno sobreimpuesto a una pre-eclampsia o a un HGAO, con hemólisis (diagnosticada por el examen del frotis sanguíneo y la elevación de lactato deshidrogenasa-LDH sérica), elevación de aminotransferasas séricas ( $> 70$  y  $< 1.000$  UI/L) y plaquetopenia (distintos autores exigen para su diagnóstico una cifra  $< 75.000/\text{mm}^3$  o  $< 150.000/\text{mm}^3$ ). Las pacientes tienen una hiperbilirrubinemia leve a moderada que, según la intensidad de la hemólisis, puede ser de predominio no-conjugada. Su imagen histopatológica es similar a la que se ha descrito en la pre-eclampsia con daño hepático: focos hemorrágicos con necrosis periportal y grandes depósitos hialinos de material similar a la fibrina, en los sinusoides.

El tratamiento de estas pacientes es el recomendado para el HGAO y la pre-eclampsia, con particular énfasis en la corrección inmediata de la anemia y de los trastornos de la coagulación, para lo cual es importante contar con la colaboración del hematólogo y la disponibilidad de distintos derivados de la sangre. Se han comunicado casos que han tenido beneficios con plasmaféresis y con administración de Factor VII recombinante activado. La utilidad de los corticoesteroides (dexametasona) es una materia debatida.

### **Diagnóstico diferencial en embarazadas que presenten una insuficiencia hepática fulminante**

En una embarazada que presente un episodio agudo con características clínicas y de laboratorio propias de una **insuficiencia hepática fulminante** (encefalopatía hepática de comienzo brusco, ictericia, hipoprotrombinemia  $< 40\%$ ) y especialmente si ello ocurre en el último trimestre o en el puerperio inmediato, corresponde discutir el diagnóstico diferencial entre el HGAO, la pre-eclampsia, el síndrome de HELLP y las hepatitis agudas virales (incluso por virus *Herpes*) o tóxicas, además del púrpura trombocitopénico trombótico y el síndrome hemolítico-urémico. Los exámenes de laboratorio: hemograma, con examen del frotis sanguíneo y recuento de plaquetas; perfiles bioquímico, hepático, lipídico; y la ecotomografía abdominal son indispensables y urgentes.

### **Características epidemiológicas y clínicas compartidas por las enfermedades hepáticas específicas del embarazo**

1. Son más frecuentes en ambos extremos de la vida fértil de la mujer: en las primigestas jóvenes y en las gestaciones sobre los 35 años.

2. Son más frecuentes en los embarazos múltiples (gemelares) que en los únicos.
3. Hay un leve predominio de fetos con sexo masculino.
4. Aún cuando el cuadro clínico y de laboratorio inclinen el diagnóstico a una de estas enfermedades, es frecuente encontrar alteraciones sobreimpuestas de alguna de las otras, particularmente la hipertensión arterial y los trastornos de la coagulación.

### Recomendaciones finales

1. Para el diagnóstico y el tratamiento de las embarazadas con hepatopatías, es indispensable la colaboración de internistas, gastroenterólogos/hepatólogos, obstetras y, eventualmente, otros subespecialistas.
2. En las decisiones terapéuticas **es indispensable la participación informada de los pacientes**, particularmente cuando se requiere emplear fármacos con potencialidad tóxica para la madre o su niño.
3. Náuseas y vómitos son síntomas frecuentes en las embarazadas, pero pueden representar situaciones clínicas de muy diferente relevancia según cuando ocurren: en el primer trimestre (particularmente primeras semanas) suelen ser anodinos y no requieren mayor estudio si no se acompañan de otros síntomas o signos; en cambio, **en el tercer trimestre, los vómitos repetidos son siempre manifestación de una enfermedad** que exige diagnóstico y tratamiento inmediatos.

### Referencias

1. Body C, Christie J, Gastrointestinal disease in pregnancy. nausea, vomiting, hyperemesis gravidarium, gastroesophageal reflux disease, constipation, and diarrhea. *Gastroenterol Clin N Am* 2016; 45: 267-83.
2. Mahadevan U, Mc Connell R, Chambers C, et al. Drug safety and risk of adverse outcomes for pregnant patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2017; 152: 451-62.
3. Shergill AK, Ben-Menachem T, Chandrasekhara V, et al. Guidelines for endoscopy in pregnant and lactating women. ASGE Standard of Practice Committee. *Gastrointest Endosc* 2012; 76: 18-24.
4. Matok I, Levy A, Wiznitzer A, et al. The safety of fetal exposure to proton-pump inhibitors during pregnancy. *Dig Dis Sci* 2012; 57: 699-705.
5. Morisco F, Bruno R, Buglianesi E, et al. AISF position paper on liver disease and pregnancy. The Italian Association for the Study of the Liver (AISF). *Digestive and Liver Disease* 2016; 48: 120-37.
6. Reyes H. Sex hormones and bile acids in intrahepatic cholestasis of pregnancy (Editorial). *Hepatology* 2008; 47: 376-9.
7. Natarajan S, Thangaraj K, Eapen C, et al. Liver injury in acute fatty liver of pregnancy: possible link to placental mitochondrial dysfunction and oxidative stress. *Hepatology* 2010; 51: 191-200.



8. Bacq Y, Sentilhes L, Reyes H, et al. Efficacy of ursodeoxycholic acid in treating intrahepatic cholestasis of pregnancy: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2012; 143: 1492-501.
9. Abildgaard U, Heimdal K. Pathogenesis of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count (HELLP): a review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013; 166: 117-23.
10. Reyes H. Sulfated progesterone metabolites in the pathogenesis of intrahepatic cholestasis of pregnancy: another loop in the ascending spiral of medical knowledge. *Hepatology* 2016; 63: 1080-2.

# — INMUNOCOMPROMISO Y APARATO DIGESTIVO —

*Drs. Ricardo Estela Petit y Rodrigo Ponce De Luca*

Las alteraciones de la inmunidad pueden ser primarias o adquiridas. Se han categorizado numerosas alteraciones congénitas de la inmunidad, incluso han sido a la fecha identificadas las localizaciones cromosómicas si son autosómicas recesivas o dominantes, el defecto funcional y los hallazgos clínicos importantes. De esta manera son clasificadas como enfermedades clínicas de las células T, células B, fagocitos (a lo menos 20 tipos), de la vía del complemento clásico y de la vía alternativa. De ellas destacan por frecuencia en el adulto la deficiencia de IgA y la Inmunodeficiencia común variable, ambas por alteración de células B.

## **Síndromes de inmunodeficiencia congénita**

### *Deficiencia de IgA*

La deficiencia selectiva de IgA es el trastorno de inmunodeficiencia primaria más común y se caracteriza por una ausencia casi total selectiva de IgA secretora y plasmática, lo que lleva a susceptibilidad a las infecciones respiratorias, urogenitales y gastrointestinales. Las enfermedades autoinmune y alérgicas también se desarrollan comúnmente en estos pacientes.

### *Inmunodeficiencia Común Variable (ICV)*

La ICV o hipogammaglobulinemia adquirida, es un trastorno que se caracteriza por disminución de los niveles en suero de IgG así como de otras subclases de inmunoglobulina y defectos de células T. Las formas familiares y esporádicas son causadas por mutaciones en el gen TNFRSF13B.

El inicio de la enfermedad por lo general es en la edad adulta, con infecciones respiratorias y gastrointestinales recurrentes. Los pacientes también están en mayor riesgo de enfermedades autoinmunes y neoplásicas.

## **Inmunodeficiencias adquiridas**

Entre ellas están las secundarias al uso de fármacos que inhiben la inmunidad, especialmente utilizadas en enfermedades autoinmunes, trasplantes de órganos y neoplasias; y las producidas por infecciones especialmente por el virus de inmunodeficiencia adquirida (VIH).

### *Trasplante*

En Chile, entre 1993 y febrero de 2017, la Corporación Nacional del Trasplante ([www.trasplante.cl](http://www.trasplante.cl)) registra 6.808 receptores de trasplantes de órganos sólidos. Desde 2012 registran entre otros 1.070 receptores de riñón, 380 de hígado, 123 de pulmón, 129 de corazón y 16 de páncreas. Cifras que contribuyen con un número creciente

de pacientes sometidos a múltiples esquemas de tratamiento con drogas inmunosupresoras, que se reseñan a continuación:

### *Drogas inmunosupresoras en trasplante*

**Corticoides.** La susceptibilidad a las infecciones está aumentada en sujetos de edad avanzada con limitaciones funcionales. En un estudio de análisis multivariado se determinó que un puntaje aumentado de Karnofsky y la edad, son predictores de complicaciones infecciosas con el uso de corticoides. Los gérmenes mayormente encontrados son virus, principalmente *Herpes*, bacterias del tipo *S. aureus* y hongos.

**Inhibidores de calcineurina.** (*Ciclosporina A* y *Tacrolimus*), fármacos no asociados con significativa leucopenia ni linfopenia, pero ciclosporina predispone a neumonías bacterianas y virales; y ambos fármacos a sepsis por hongos.

**Antimetabolitos** (*Azatioprina* y *Micofenolato mofetil-MMF*). Algunas infecciones observadas con estos agentes son varicela diseminada, bacteremia y neumonía intersticial. El MMF puede causar dispepsia, náuseas, vómitos y diarrea, que pueden ser graves.

**Inhibidores de mTOR** (*Sirolimus* y *Everolimus*). Tienen acción sinérgica con ciclosporina, potenciando sus complicaciones infecciosas.

**Anticuerpos antilinfocitarios.** Rituximab puede causar hipogamaglobulinemia asociada a infecciones cuando se usa repetidamente o combinado con otros agentes quimioterapéuticos.

**OKT3.** Anticuerpo monoclonal murino, que lleva a una rápida y profunda linfopenia, produciendo gran susceptibilidad a las infecciones, en particular para virus *Herpes* y bacterias.

**Globulina antitímocito.** Preparación de antisueros policlonales procedente de una variedad de fuentes animales, previamente inmunizados con linfocitos humanos, produciendo efectos similares a OKT3, pero con menor tasa de enfermedades linfoproliferativas.

**Otros actualmente en uso.** Anticuerpos anti receptores de IL-2 (Anti CD25). Daclizumab y Basiliximab.

**Otros inmunosupresores y antineoplásicos.** Metotrexato y agentes alquilantes como Ciclofosfamida, Clorambucil y Melfalan también tienen descritas el potenciar infecciones principalmente asociadas a virus *Herpes zoster* y Epstein Barr, pero también infecciones de partes blandas y gastroenteritis.

### ***Inmunosupresión por infecciones***

Algunas infecciones pueden causar inmunocompromiso y destaca entre ellas el VIH, pero existen otras de menor impacto que se señalan a continuación.

### ***Inmunosupresión por infecciones no VIH***

Muchos patógenos humanos han desarrollado medios para sobrevivir, a través de atacar el sistema inmune del huésped. En la mayoría de los casos, estos mecanismos son atingentes selectivamente al invasor y no producen una inmunosupresión generalizada. Menos aún, por sí solos van a ser capaces de inducir un estado inmune que permita la aparición de agentes colonizadores de tubo digestivo, pero debemos

tenerlos presentes, ya que asociados a otras condiciones como las observadas en el medio hospitalario (seniles, diabéticos, cirróticos, cancerosos e insuficientes renales), pudieran llegar a ser la causa de a lo menos una inexplicada candidiasis esofágica.

Estos patógenos son el virus del Sarampión, *Herpes*, algunas infecciones bacterianas (productoras de toxinas superantígeno); infecciones por micobacterias y parasitarias.

## VIIH-SIDA

En los pacientes con VIIH-SIDA que no han sido diagnosticados o no están en terapia antiviral, podemos observar una serie de afecciones del aparato digestivo, que es uno de los sistemas más frecuentemente comprometidos por este inmunocompromiso. Es importante saber reconocerlas para sospechar y detectar el SIDA con el fin de que sea tratado.

### *Epidemiología*

En Chile, hasta el año 2012, se han notificado 29.092 casos de VIIH o SIDA, con 7.842 fallecidos al 2011. Estimaciones oficiales indican que unas 2.000 personas contraen anualmente la infección y se piensa que unas 50.000 personas viven con VIIH, con una prevalencia país de 0,2-0,3% en la población general.

En una serie de autopsias realizadas a pacientes con SIDA, el 82% presentaron lesión del aparato digestivo, y 38% con más de un sitio afectado. Pueden ocurrir en todos los segmentos del tracto digestivo, desde la boca al ano. Los principales responsables son los patógenos oportunistas, los no oportunistas, la patología digestiva común, los tumores y la iatrogenia medicamentosa.

### *Clínica*

Los síntomas digestivos más frecuentes, asociados al inmunocompromiso, y en forma esquemática son: odinofagia-disfagia, diarrea crónica asociada a baja de peso y desnutrición, y enfermedad anorrectal.

En un paciente inmunocomprometido con síntomas digestivos, deben considerarse los siguientes principios generales:

- Los síntomas y signos clínicos, aislados, muy rara vez serán claves para el diagnóstico.
- Las maniobras no invasivas, como el examen de deposiciones, deben preceder a las invasivas, y el paso a instancias diagnósticas mayores deberá estar definido por la severidad de los síntomas.
- Las infecciones múltiples son frecuentes.
- Algunos diagnósticos probables pueden predecirse, basados en el grado de inmunocompromiso. Como ejemplo, patógenos entéricos comunes, incluyendo virus, son causa probable de síntomas gastrointestinales en pacientes con CD4 menor de 200/mm<sup>3</sup>, mientras que Citomegalovirus, hongos, *M. avium*, o protozoos (*Cryptosporidium*) son frecuentes en pacientes con CD4 menores de 100/mm<sup>3</sup>.

- Las manifestaciones gastrointestinales en etapas tardías del SIDA, generalmente forman parte de una infección sistémica (Citomegalovirus o *Mycobacterium avium*).
- Las neoplasias que frecuentemente se presentan con síntomas digestivos son linfomas, sarcoma de Kaposi y carcinoma anal.

A continuación abordaremos las entidades clínicas que con mayor frecuencia nos toca enfrentar.

### ***Odinofagia y disfagia***

Estas molestias la padecen, al menos, un tercio de los pacientes con SIDA en el transcurso de su enfermedad y su incidencia aumenta con la progresión de la inmunodeficiencia. Algunas pueden ser indicadoras de infección o ser marcadores del progreso de la enfermedad, como la leucoplaquia vellosa, *Herpes simplex*, Citomegalovirus (CMV) o la Candidiasis.

### ***Leucoplaquia vellosa***

Infección oportunista asociada al virus de Epstein-Barr (VEB). Compatible con otras causas de inmunosupresión y en inmunocompetentes con uso de esteroides tópicos. Son lesiones de color blanco grisáceo bilaterales en los bordes laterales de la lengua, que no desprenden con el raspado. El diagnóstico se confirma por la presencia del VEB.

### ***Úlceras orales***

Pueden ser aftosas o herpéticas, son dolorosas y puede ser difícil diferenciarlas. Si hay compromiso labial apunta a etiología herpética. Si no responde a tratamiento con antivirales lo más probable es que sea aftosa. La inmunofluorescencia (IFI) de VHS clarifica el diagnóstico.

### ***Candidiasis***

Infección oportunista responsable del 50 al 80% de los síntomas esofágicos. En su mayoría la responsable es *Candida albicans* y los síntomas cardinales son odinofagia, disfagia y el ardor retroesternal. En la endoscopia se observan exudados blanquecinos, placas pseudomembranosas que van desde lesiones pequeñas hasta cubrir extensas superficies. La presencia de exudado en la cavidad bucal puede ser predictiva de esofagitis por *Candida*, causa más común de disfagia en estos casos y es detectada por endoscopia en sobre 64% de pacientes sintomáticos.

Si la odinofagia es el síntoma principal, con o sin disfagia y en ausencia de exudado oral, lo más probable se trate de una esofagitis ulcerativa, cuya etiología puede corresponder a *Herpes simplex*, Citomegalovirus o VIH. El diagnóstico de estas afecciones se basa en el estudio endoscópico y biopsico. Sin embargo, especialmente en pacientes con exudado oral, se puede efectuar un tratamiento empírico con fluconazol.

En general, el estudio histológico debe acompañarse de estudio por PCR (reacción de polimerasa en cadena) si se sospecha un virus, ya que los cultivos del tejido son menos específicos que la histología. Lo mismo es aplicable a frotis para *Candida*.

Debe tratarse precozmente, no por las complicaciones que son muy infrecuentes, sino porque agravan la desnutrición y el estado general por disminución de la ingesta de alimentos.

La candidiasis esofágica en pacientes HIV requiere terapia antifúngica sistémica no debiendo ser manejada con terapia local. Se recomienda usar fluconazol con dosis de carga de 400 mg oral seguida de 200 a 400 mg oral al día por 14 a 21 días. Como segunda opción Itraconazol en dosis de carga de 400 mg oral continuando con 200 a 400 mg día por 14 a 21 días.

Voriconazol es considerado tratamiento de segunda y posaconazol en pacientes refractarios a fluconazol e itraconazol.

Equinocandinas, caspofungina, micafungina y anidulafungina deben administrarse en infusiones intravenosas en pacientes hospitalizados en candidiasis refractarias a los azoles.

### ***Esofagitis por Herpes simplex (HSV)***

Representa el 14% de las esofagitis en los pacientes con SIDA, y muchas veces se asocia a *Candida* y CMV. Tiende a ser más dolorosa que la esofagitis por *Candida*, con dolor retroesternal constante, odinofagia y disfagia. Un tercio presenta lesiones en la mucosa oral. El sangrado es frecuente, puede haber sobreinfección, estenosis, fístulas a vía respiratoria, hasta la infección diseminada. El diagnóstico se efectúa con biopsias y cultivos. Las recidivas son frecuentes. El tratamiento es Aciclovir 400 mg oral, si es posible, 5 veces al día entre 2 y 3 semanas. La terapia endovenosa es 5 mg/kg cada 8 h por 7 a 14 días. Se puede usar también Valaciclovir o Famciclovir, ambas por vía oral.

### ***Esofagitis por citomegalovirus (CMV)***

La odinofagia es casi de regla y son más frecuentes las náuseas y los vómitos. Existen signos de compromiso de otros segmentos del intestino expresado como diarrea, dolor abdominal y fiebre. Frecuentemente asociado a *Candida* y HSV. El diagnóstico es endoscópico e histológico, donde se buscan las inclusiones intranucleares.

La esofagitis por CMV se trata con ganciclovir 5 mg/kg cada 12 h por dos a tres semanas o foscarnet 90 mg/kg por dos semanas. Ante falla en la respuesta a alguno de los fármacos, deberían recibir terapia combinada.

Se han observado lesiones esofágicas sin agente demostrable (úlceras idiopáticas del esófago), que pueden corresponder hasta en 14% de las úlceras. Son profundas, dolorosas, asociadas con recuentos de CD4 menores de 60. Se piensa que son causados por citoquinas. En el proceso de seroconversión también pueden aparecer ulceraciones.

### ***Diarrea***

Problema común en los pacientes con enfermedades inmunodepresoras. El espectro etiológico (Tablas 1 y 2) difiere significativamente de los individuos normales con diarrea. Los agentes oportunistas son causales frecuentes. Además, algunas condiciones, tales como enfermedad del injerto contra el huésped intestinal o enterocolitis neutropénica, sólo se producen en estos pacientes.

**Tabla 1. Agentes Infecciosos que causan diarrea en pacientes inmunocomprometidos**

Bacterias	<i>Campylobacter jejuni</i> y otras spp. <i>Salmonella</i> spp. <i>Shigella flexneri</i> <i>Yersinia enterocolitica</i> <i>Vibrio</i> spp. <i>Escherichia coli</i> patogénica <i>Mycobacterium avium</i> complex <i>Mycobacterium tuberculosis</i> <i>Escherichia coli</i> (enterotoxigénica y enteroadherente) <i>Clostridium difficile</i>
Parásitos	<i>Cryptosporidium parvum</i> <i>Cystoisospora belli</i> <i>Giardia lamblia</i> <i>Entamoeba histolytica</i> <i>Cyclospora cayetanensis</i> <i>Strongyloides stercoralis</i>
Virus	Citomegalovirus Adenovirus spp Rotavirus Norovirus <i>Herpes simplex</i> VIH
Hongos	Histoplasma Microsporidios <i>Candida</i> spp

**Tabla 2. Causas de diarrea no infecciosa en pacientes inmunocomprometidos**

Diarrea asociada al virus VIH	Enteropatía idiopática del SIDA Neoplasias (Linfoma, sarcoma de Kaposi) Terapia antirretroviral energética Insuficiencia pancreática
Diarrea inducida por drogas	Antibióticos Azatioprina Quimioterapéuticos Ciclosporina A Metotrexato Micofenolato mofetil Sirolimus Tacrolimus
Enfermedad de huésped <i>versus</i> injerto	Después de trasplante alogénico de células madre Después de trasplante autólogo de células madre Después de trasplante de órgano sólido Después de transfusión sanguínea
Otras	Síndrome de colitis del cordón Enfermedad inflamatoria intestinal Enteropatía por hipersensibilidad al gluten Formas de enteritis y colitis idiopáticas Enfermedades linfoproliferativas post trasplante

Revisaremos las causas más importantes de diarrea en estos pacientes, que comprenden causas infecciosas y no infecciosas en el contexto de la infección por VIH, como un modelo para otras condiciones de inmunosupresión. Asimismo, se señalan causas de diarrea en situaciones específicas: luego del trasplante de las células madre hematopoyéticas, en trasplante de órganos sólidos, la inducida por fármacos inmunosupresores y la diarrea en síndromes de inmunodeficiencia congénita.

### ***Diarrea como consecuencia de la infección por VIH***

Antes de la era de la terapia antirretroviral (HAART), la diarrea que aumenta en frecuencia y gravedad, a medida que la función inmune se deteriora, complica el curso clínico del 40 a 80% de los infectados por el VIH. La presentación clínica puede variar dependiendo de la zona del tracto gastrointestinal involucrado. Diarrea de predominio intestino delgado, por lo general, resulta en diarrea postprandial voluminosa y pérdida de peso, mientras que la diarrea a predominio de intestino grueso (“diarrea colítica”) se caracteriza por frecuentes heces de pequeño volumen, con o sin sangre visible o mucus.

Los pacientes inmunocomprometidos (por ejemplo, infección por VIH, trasplante de órganos sólidos, trasplante de células madre, neoplasias hematológicas) tienen un alto riesgo de infecciones gastrointestinales graves causadas por virus, bacterias y parásitos. En comparación con los sujetos sanos, estas enfermedades infecciosas con frecuencia tienen un curso clínico más grave y se asocian con una morbilidad significativa y mortalidad en todo el mundo. Por otra parte, las enfermedades graves en inmunodeprimidos pueden ser causadas por patógenos que raramente causan infección sintomática en individuos sanos.

La diarrea infecciosa en pacientes VIH puede ser causada por un amplio espectro de microorganismos. El deterioro de la función del sistema inmune de la mucosa puede predisponer a un curso clínico más grave de las infecciones entéricas con patógenos comunes, tales como *Salmonella* spp, *Shigella* spp o *Campylobacter*. Los agentes infecciosos más comunes de la diarrea asociada al VIH incluyen bacterias tales como *Salmonella* spp, *Clostridium difficile*, *Mycobacterium tuberculosis* y no tuberculosas; CMV e infecciones fúngicas y parasitarias.

### **Infecciones parasitarias**

Los parásitos que causan diarrea en el VIH y otras enfermedades que comprometen el sistema inmunológico incluyen parásitos descritos con potencial patógeno en huéspedes sanos (*Giardia lamblia*, *Entamoeba histolytica* y *Strongyloides stercoralis*), así como parásitos menos frecuentes como *Cryptosporidium* spp, *Cystoisospora belli*, *Cyclospora cayetanensis*.

### ***Cryptosporidiosis***

Protozoosis causante de diarrea aguda autolimitada en niños y adultos inmunocompetentes. Por lo general compromete intestino delgado y en inmunocomprometidos provoca enteritis graves, prolongadas. Muy ocasionalmente afecta el epitelio respiratorio o el tracto biliar.



La morbilidad de la cryptosporidiosis ha disminuido marcadamente en la era de la terapia antirretroviral, pero sigue siendo un problema en los países en desarrollo con acceso limitado al tratamiento.

El diagnóstico y tratamiento se abordan en capítulos de parasitosis.

### ***Strongiloidiasis***

La infección por *Strongyloides stercoralis* es muy infrecuente en nuestro país y se observa en pacientes procedentes de zonas endémicas (tropicales y subtropicales). Clínicamente produce dolor abdominal y diarrea. En inmunocomprometidos puede producir un síndrome de hiperinfección, que se caracteriza por un compromiso general, en que las larvas afectan cerebro, hígado y especialmente pulmones. Este cuadro puede provocar sepsis, meningitis y neumonía.

El diagnóstico se basa en el parasitológico de deposiciones, hemograma (eosinofilia) y serología de *S. stercoralis*.

El tratamiento es ivermectina 200 mg/kg oral una vez al día durante 1 a 2 días. En el síndrome de hiperinfección y diseminación de la enfermedad, la ivermectina se recomienda administrar diariamente hasta resolución de los síntomas. Otras alternativas de segunda línea son el Tiabendazol y el Albendazol.

### ***Cystoisosporiasis (antes conocido como Isosporiasis)***

Comúnmente tiene un curso benigno y autolimitado en inmunocompetentes. En inmunocomprometidos puede producir diarrea crónica severa. Su diagnóstico implica buscar infección por VIH (ver capítulo de Parasitosis intestinales).

### ***Microsporidiosis***

Los microsporidios son hongos intracelulares que se observan en pacientes con SIDA, trasplantados, niños, viajeros y personas de edad avanzada. *Enterocytozoon bienewisi* y *Septata intestinalis* son las especies más importantes que producen infecciones en el ser humano.

La prevalencia de la infección se correlaciona fuertemente con la disminución de los CD4 y ha disminuido notablemente en la era de HAART. Las manifestaciones clínicas incluyen diarrea crónica, pérdida de peso, dolor abdominal, náuseas, vómitos, fiebre, colangitis esclerosante y colitis.

El diagnóstico se efectúa con tinciones especiales (de plata) en deposiciones, por microscopía de luz y electrónica en biopsias del intestino delgado; por detección antigénica (inmunofluorescencia, ELISA), entre otros.

El tratamiento para *Enterocytozoon bienewisi* es Fumagillina, 20 mg por vía oral, 3 veces al día por 14 días y para *Septata intestinalis*, Albendazol 400 mg por vía oral dos veces día durante 3 semanas.

## **Infecciones bacterianas**

Aunque los pacientes VIH no tienen mayor riesgo de desarrollar diarrea aguda por agentes bacterianos que los individuos sanos, la diarrea causada por patógenos comunes (*Salmonella* y *Campylobacter jejuni*) tiene una mayor virulencia, con curso

clínico prolongado e invasivo en algunos casos. *Escherichia coli* enteropatógena, *Shigella* spp y *C. difficile* se han descrito como causantes de la diarrea infecciosa entre los infectados por el VIH, siendo este último el más frecuente.

### ***Campylobacter* spp**

La infección del torrente sanguíneo causadas por *Campylobacter* es una condición rara y ocurre principalmente en pacientes con deficiencia inmune: hipogammaglobulinemia, infección por VIH, cáncer y trasplantados. Antes del HAART, la infección por VIH era la condición subyacente más importante de bacteriemia por *Campylobacter*, siendo la fuente más común la intraabdominal. Existe fiebre, dolor abdominal y diarrea. Menos frecuentes son los síntomas respiratorios y lesiones de tejidos blandos.

### ***Salmonella* spp**

Infección del torrente sanguíneo por *Salmonella* no tifoidea se ha informado en receptores de trasplantes hepáticos. La transmisión de estos patógenos por alimentos, causando gastroenteritis, infección metastásica y bacteriemia, han sido documentados en receptores de trasplantes renales. La infección por este agente en receptores de trasplantes de órganos sólidos incluye enteritis febril a diferencia de la observada en inmunocompetentes.

### ***Clamydia trachomatis***

Se observa rectocolitis ulcerosa, imitando una enfermedad inflamatoria intestinal, en infectados por VIH. Rara vez presentan infección de mucosa intestinal por linfogranuloma venéreo (variantes serológicas L1 a L3). El diagnóstico establece por cultivos de deposiciones y hemocultivos, debido a la alta tasa de bacteriemia en estos pacientes.

El tratamiento antimicrobiano debe establecerse de acuerdo con la identificación de organismos específicos en el cultivo, así como las tasas de resistencia locales.

### ***Mycobacterium* spp**

Las infecciones por *M. tuberculosis* y mycobacterias no tuberculosas pueden causar diarrea en pacientes VIH. Aunque la tasa de infección por el complejo *M. avium* (MAC) ha disminuido en la era HAART, los pacientes con recuentos bajos de CD4 mantienen un alto riesgo. La presentación clínica de MAC incluye fiebre, pérdida de peso, sudores nocturnos, fatiga, dolor abdominal, diarrea y malabsorción.

Por lo general, está afectado el tracto gastrointestinal superior (duodeno), que puede mostrar en la endoscopia la presencia de múltiples nódulos en la mucosa o parches amarillentos; menos comunes son las úlceras, edema, eritema, lesiones aftosas o estenosis. Las biopsias endoscópicas pueden mostrar macrófagos cargados de bacilos alcohol ácido resistente. El MAC también puede ser detectado por hemocultivos y coprocultivos.

En MAC diseminado se recomienda claritromicina (500 mg dos veces al día) más etambutol (15 mg/kg una vez al día) con o sin rifabutina (300 mg una vez al día), esta combinación reduce la mortalidad. Una alternativa es la azitromicina (500-600 mg

una vez al día) más etambutol (15 mg /kg al día). Fluoroquinolonas más etambutol y rifabutin se han sugerido para pacientes con resistencia a claritromicina.

Los pacientes con CD4 menor de 50 células/mm<sup>3</sup> está en mayor riesgo de infección por *M. avium*, por lo que deben recibir quimioprofilaxis con azitromicina (1.200 mg una vez por semana) o claritromicina (500 mg dos veces al día). La profilaxis se puede detener cuando CD4 suba a > 100 cells/mm<sup>3</sup>.

### ***Clostridium difficile***

Agente infeccioso tratado en capítulo “Diarrea asociada a antibióticos”.

## **Infecciones virales**

Hay un gran número de virus (por ejemplo, astrovirus, picobirnavirus, los calicivirus, adenovirus) que han sido implicados en la etiología de la diarrea asociada al VIH. Sin embargo, el CMV es el agente viral más común en pacientes con SIDA.

### ***Citomegalovirus***

La enfermedad gastrointestinal por CMV usualmente ocurre en pacientes VIH, trasplantados de órganos sólidos, de células madre hematopoyéticas o inmunodeficiencia secundaria a corticoterapia, inmunosupresores o quimioterapia. La transmisión de CMV se produce por el contacto cercano con fluidos corporales (orina, saliva, sangre, lágrimas, leche materna, secreciones vaginales). Es importante diferenciar entre la infección por CMV, a través de la detección de antígenos o anticuerpos de CMV, sin características clínicas de daño tisular, y la enfermedad por CMV, donde la reactivación de este virus provoca daño en los tejidos con síntomas clínicos.

La enfermedad gastrointestinal por CMV es una causa importante de morbilidad y mortalidad en pacientes inmunocomprometidos, el diagnóstico en una etapa temprana es esencial, puede ser confirmado por biopsia endoscópica y el análisis histológico posterior, incluyendo tinciones inmunológicas. Puede afectar a cualquier porción del tracto gastrointestinal, pero generalmente produce colitis con síntomas que van desde fiebre, pérdida de peso, anorexia y dolor abdominal a diarrea sanguinolenta. La colitis fulminante es la manifestación clínica más grave.

La colonoscopia es fundamental. Los hallazgos endoscópicos incluyen eritema irregular, edema, erosiones y ulceraciones de la mucosa.

El tratamiento de elección es Ganciclovir (5 mg/kg iv. dos veces al día durante al menos 3 semanas). El otro fármaco usado es Foscarnet (90 mg/kg iv. dos veces al día durante 3-6 semanas) que tiene la ventaja de ser menos supresor de la médula ósea.

### ***Norovirus***

Es la causa más común de gastroenteritis no bacterianas en todo el mundo, y ha sido identificado recientemente como una causa insospechada de alta morbilidad y mortalidad tras quimioterapia y trasplante de células madre hematopoyéticas. Clínicamente se presenta con la aparición repentina de vómitos y diarrea.

En contraste con inmunocompetentes, que por lo general es cuadro autolimitado, la infección por norovirus causa gastroenteritis prolongada y grave en inmunocom-

prometidos. A veces es persistente en trasplantados renales y estar presente aún en ausencia de síntomas.

El diagnóstico se establece con PCR de muestras fecales.

El tratamiento es sintomático, incluyendo reemplazo hidroelectrolítico y nutrición parenteral. La reducción de la inmunosupresión, puede estar indicada en casos graves.

## **Infecciones por hongos**

### ***Histoplasmosis***

El riesgo de desarrollar histoplasmosis, así como la gravedad de la enfermedad, aumenta a medida que caen los recuentos de CD4. La fiebre y dolor abdominal se presentan en 70% de los pacientes con histoplasmosis gastrointestinal, mientras que la pérdida de peso y diarrea han sido reportados en menos de 50%. La histoplasmosis gastrointestinal se asocia frecuentemente con histoplasmosis pulmonar y hepática.

El diagnóstico de histoplasmosis gastrointestinal debe ser considerado en pacientes VIH con complicaciones graves como obstrucción gastrointestinal, sangrado, perforación, masa abdominal, hepatoesplenomegalia, o síntomas gastrointestinales acompañados de pérdida de peso o fiebre. El diagnóstico se establece efectuando cultivo de deposiciones, orina, sangre u otras muestras de tejido para hongos, test en suero y orina para antígenos de *Histoplasma* o examen histopatológico de muestras de tejido gastrointestinal.

El tratamiento es Anfotericina B (3 mg/kg al día durante 1-2 semanas), seguido por Itraconazol oral (200 mg 3 veces al día durante 3 días, seguido de 200 mg dos veces al día durante al menos 12 meses). En pacientes VIH de zonas endémicas, con  $CD4 < 150$  células/mm<sup>3</sup>, se recomienda la profilaxis con Itraconazol (200 mg al día).

## **Otras etiologías no infecciosas**

Las propiedades neurotrópicas de VIH pueden conducir a una neuropatía autonómica generalizada, produciendo diarrea debido a tránsito intestinal rápido. Además, la diarrea puede ser causada por enfermedades malignas asociadas al VIH, como el linfoma No-Hodgkin y el sarcoma de Kaposi. Por otra parte, la suma de efectos múltiples del VIH, por ejemplo, infecciones oportunistas, el VIH mismo y la terapia antirretroviral, podrían dañar la función pancreática exocrina, produciendo diarrea crónica por malaabsorción grasa.

### ***Síntomas anorrectales***

Las enfermedades anorrectales son frecuentes en pacientes con SIDA tanto homosexuales como bisexuales. Son hallazgos comunes en esta población los abscesos perirrectales, fistulas anales, ulceraciones inespecíficas y proctitis infecciosa. En etapas tardías del SIDA la causa más común de ulceraciones es *H. simplex*, sin embargo, también se presentan linfomas y ulceraciones por CMV, tuberculosis o histoplasmosis. Los síntomas como pérdida de peso, fiebre, fatigabilidad y sudoración nocturna, aumentan la posibilidad de una neoplasia o una infección oportunista anorrectal.

En pacientes con SIDA, el examen físico debería incluir una cuidadosa inspección de la piel y mucosas así como palpación de ganglios linfáticos. La inspección del ano para observar fisuras y masas debe preceder el tacto rectal. La presencia de intenso dolor en el tacto rectal sugiere ulceraciones o neoplasia. Igualmente, la palpación del canal anal puede evidenciar fisuras o masa que no fueron diagnosticadas a la inspección.

Todos los pacientes con síntomas anorectales deben someterse a anoscopia y rectosigmoidoscopia, con biopsia de la mucosa. Los pacientes con tenesmo, descarga rectal, dolor ano rectal con o sin historia de relación homosexual, deben estudiarse con anoscopia, búsqueda de polimorfonucleares y tinción de gram en el pus anorrectal (gonococo); además de cultivo para virus *Herpes*, VDRL y PCR para *C. trachomatis*.

### ***Afecciones neoplásicas***

Las neoplasias del tubo digestivo más frecuentes, en este tipo de Inmunocompromiso, son el linfoma, el cáncer anal y el sarcoma de Kaposi. Revisaremos brevemente estas dos últimas.

### ***Cáncer anal***

Las regiones del cuello cervical y anal, comparten muchas características embriológicas, histológicas y patológicas. Ambas áreas se desarrollan desde la membrana embriológica cloacal y son el sitio de la fusión del endodermo y el ectodermo. Como resultado ambas áreas tienen epitelio escamocolumnar de unión, el que frecuentemente desarrolla cambios metaplásicos. Ambas áreas son propensas a infección con virus *Papiloma* humano, y son el sitio donde más frecuentemente ocurren las anomalías citológicas cervicales y las lesiones intraepiteliales escamosas del ano.

El carcinoma anal es más frecuente en hombres homosexuales que en la población general y el riesgo se incrementa con la infección por VIH. La toma de biopsias, aún si la inspección del canal anal es normal, es de utilidad para pesquisar displasias de distinto grado.

El tratamiento es la quimiorradioterapia. La mayoría de los pacientes VIH con cáncer anal reciben quimioterapia estándar con tasa de supervivencia similar a la de los pacientes VIH negativos. Sin embargo, los pacientes VIH positivos con cáncer anal son mucho más jóvenes, más propensos a desarrollar recurrencia local del tumor y finalmente, mueren más de esta patología que los pacientes inmunocompetentes. Tomados en conjunto, estos hallazgos sugieren que el cáncer anal es una neoplasia con frecuencia fatal en personas de mediana edad homosexuales masculinos con VIH. Las grandes estrategias de prevención del cáncer en esta población son anoscopia de rutina y pruebas de Papanicolaou anal. Además, la erradicación definitiva del VPH en la mucosa anogenital de individuos de alto riesgo, puede requerir un enfoque proactivo de vacunación repetida.

### ***Sarcoma de Kaposi (SK)***

Tumor vascular de bajo grado, asociado a la infección por virus *Herpes* humano 8, también conocido como SK asociado a *Herpes* virus (KSHV). Existen 4 formas de Kaposi:

- a) Clásica, que corresponde a lesiones cutáneas proliferativas que afectan principalmente a hombres de tercera edad del Mediterráneo y de origen judío;
- b) Africana, particular del área ecuatorial de África, especialmente en la región del sub-Sahara. No está asociado a inmunodeficiencia;
- c) Asociada a trasplante de órganos, a menudo como consecuencia de transmisión de KSHV a través del injerto a un huésped inmunocomprometido y
- d) Epidémica o SK asociado a SIDA. Tiene un curso clínico variable desde una enfermedad mínima, presentándose como un hallazgo incidental, a un crecimiento explosivo originando morbilidad y mortalidad significativa.

El compromiso de la piel es característico, pero las manifestaciones extra cutáneas son frecuentes, siendo las más importantes las de la cavidad bucal, tubo digestivo y tracto respiratorio.

El compromiso de la cavidad oral se presenta en aproximadamente un tercio de los pacientes, siendo el sitio inicial de la enfermedad en 15% de los casos. La ubicación preferente es el paladar, seguido de las encías. Estas lesiones pueden ser fácilmente traumatizadas durante la deglución, ocasionando dolor, sangrado, ulceración e infección secundaria.

Las lesiones gastrointestinales pueden ser asintomáticas o causar pérdida de peso, dolor abdominal, náuseas, vómitos, hemorragia digestiva alta o baja, malaabsorción, obstrucción intestinal o diarrea.

El examen de hemorragias ocultas es un excelente método para investigar el compromiso gastrointestinal, y de ser positivo, efectuar estudio al igual que en pacientes con síntomas gastrointestinales. Las lesiones SK, en general, son fácilmente reconocibles por el endoscopista, por tratarse de nódulos hemorrágicos, ya sea aislados o confluentes ubicados en cualquier porción del tubo digestivo.

Las biopsias pueden no demostrar el SK, por ser lesiones submucosas. Lesiones de alto grado están más asociadas con invasión y diseminación.

Las opciones terapéuticas dependen del tumor (extensión y tasa de crecimiento), de la carga viral VIH y del recuento de CD4 del huésped. Algunas opciones terapéuticas son: terapia antirretroviral intensiva, laserterapia local, aplicaciones intralesionales de drogas citostáticas, radioterapia y quimioterapia.

Se ha reportado el uso de inmunomoduladores como Talidomida y Pomalidomida. Algunas terapias experimentales se han efectuado con antiangiogénico Idinavir y con Rapamicina.

### ***Trastornos del hígado, vesícula, vía biliar y páncreas***

Por compartir las vías de transmisión, es común la infección aguda por virus B o crónica por virus B y C de la hepatitis (VHC). Las nuevas drogas antivirales disponibles están recomendadas para tratar pacientes coinfectados con VIH y VHC. El daño hepático inducido por drogas se ha observado con algunos agentes retrovirales como otros fármacos utilizados en tratar pacientes infectados con VIH.

La colecistitis acalculosa y colangitis pueden presentarse en SIDA avanzado y pueden involucrar al páncreas, en estos casos los factores patogénicos vinculados son CMV, *Cryptosporidium* y microsporidios. Raro en pacientes con terapia antirretroviral.

Se ha descrito en casos severos la infección pancreática con mycobacterias, *Cryptococcus*, *Toxoplasma gondii* y *Pneumocystis jiroveci*.

### **Colangiopatía asociada a SIDA**

Síndrome de obstrucción biliar que se produce por una infección asociada a estrechez del tracto biliar en pacientes con recuento de CD4 menores de 100/mm<sup>3</sup>. Inicialmente se relacionó con *Cryptosporidium* como el patógeno asociado, posteriormente se ha agregado una lista de alrededor de 30 gérmenes involucrados que incluyen bacterias, virus, protozoos y hongos. La vía biliar intrahepática es la más comprometida. Los síntomas son dolor epigástrico e hipocondrio derecho y diarrea. Fiebre e ictericia son menos comunes. La severidad del dolor abdominal es proporcional al grado de obstrucción, es así como dolor abdominal muy intenso es señal de estenosis papilar.

El diagnóstico se efectúa por colangio-resonancia, colangiografía endoscópica, la ecotomografía abdominal en algunos casos puede ser orientadora.

A pesar de existir evidencias de tratarse de una entidad infecciosa, ningún tratamiento médico contra los agentes involucrados ha tenido efecto. El tratamiento es endoscópico, mediante papilotomía y/o instalación de stents en áreas estenóticas.

### **Referencias**

1. Guarner J. Human immunodeficiency virus and fungal infections. *Semin Diagn Pathol* 2017; 34: 325-31.
2. Bhaijee F, Subramony C, Tang S, Pepper D. Human immunodeficiency virus-associated gastrointestinal disease: common endoscopic biopsy diagnoses. *Patholog Res Int* 2011; 26; 2011: 247923.
3. Krones E, Högenauer C. Diarrhea in the immunocompromised patient. *Gastroenterol Clin North Am* 2012; 41: 677-701.
4. Ministerio de Salud, Chile. Guía clínica auge síndrome de inmunodeficiencia adquirida VIH/SIDA. <http://www.sidachile.cl/guias/GPCVIH.pdf>
5. Gellad Z, Alexander B, Liu J, et al. Severity of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in solid organ transplant patients. *Transpl Infect Dis* 2007; 9: 276-80.
6. Landy J, Al-Hassi H, McLaughlin S, et al. Review article: faecal transplantation therapy for gastrointestinal disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 409-15.
7. Anane S, Attouchi H. Microsporidiosis: epidemiology, clinical data and therapy. *Gastroenterol Clin Biol* 2010; 34: 450-64.
8. Holmberg L, Kikuchi K, Gooley T, et al. Gastrointestinal graft-versus-host disease in recipients of autologous hematopoietic stem cells: incidence, risk factors, and outcome. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006; 12: 226-34.
9. Davila M. Neutropenic enterocolitis. *Curr Opin Gastroenterol* 2006; 22: 44-7.
10. Gao Y, Chin K, Mishriki Y. AIDS Cholangiopathy in an asymptomatic, previously undiagnosed late stage HIV-positive patient from Kenya. *Int J Hepatol* 2011; 2011: 465895.

---

# REFLUJO GASTROESOFÁGICO

---

*Dra. María Teresa Vergara Albarracín*

El reflujo gastroesofágico (RGE) se define como el flujo retrógrado del contenido gástrico a través de la unión gastroesofágica (UGE) y el esfínter esófago inferior.

Este reflujo se considera patológico y constituye enfermedad (ERGE) cuando está asociado a síntomas molestos para el paciente o a injuria de la mucosa que pueden ocurrir uno en ausencia del otro.

## Fisiología y fisiopatología

Entre 40-50% de los pacientes con ERGE tienen **peristalsis** normal y sólo en 20% la dismotilidad es severa. Un **esfínter gastroesofágico (EGE)** efectivo, es aquel con presión de reposo, largo total e intraabdominal normal. En sujetos normales existe RGE y se explica por la existencia de periodos de relajaciones transitorias del EGE, en el que la distensión gástrica probablemente juega un papel. La **crura diafragmática** es un importante factor de protección contra el reflujo inducido por un súbito aumento de la presión intraabdominal. El **vaciamiento gástrico** anormal también puede contribuir al RGE por aumento de la presión intragástrica. Los pacientes con enfermedad por reflujo no erosiva (ERNE) tienen menos episodios de reflujo ácido, sin embargo, estos pacientes son capaces de percibir estímulos menos intensos debido a una mayor **sensibilidad esofágica**.

Se han descrito diferentes fenotipos de la enfermedad:

- Enfermedad por reflujo no erosiva (ERNE) en 2/3 de los pacientes: presencia de síntomas sin lesiones de la mucosa.
- Enfermedad erosiva (EE) en 1/3 de los pacientes.
- Esófago de Barrett (EB).

## Epidemiología

La prevalencia de la ERGE en países occidentales es 10 a 20%, en cambio en Asia es menor de 5%. La incidencia global de ERGE, ha sido menos estudiada, se ha calculado 4,5-6 casos/100.000 personas/año.

### *Factores de riesgo*

Ingesta nocturna, tabaco, café, alcohol y algunos medicamentos que producen relajación del EEI, entre ellos bloqueadores del calcio, nitratos, betabloqueadores, teofilinas, benzodiazepinas, anticolinérgicos y antidepresivos tricíclicos.

### *Factores demográficos*

- Edad: se ha descrito que a mayor edad los síntomas son más leves, sin embargo, esto se ha asociado a la presencia de esofagitis más severa.



- Género: Prevalencia similar de pirosis en hombres y mujeres, pero el sexo masculino sería un factor de riesgo para esofagitis.
- Obesidad: La severidad de la ERGE está asociada con el IMC.
- Genética: Alta concordancia en la prevalencia de la ERGE entre gemelos homocigotos (42%) vs heterocigotos (26%). Se ha descrito un locus en el cromosoma 13 relacionado con ERGE que no ha sido confirmado en adultos.
- *Helicobacter pylori* (Hp): La asociación de la ERGE y Hp es muy controversial.

## Clínica

Las manifestaciones de la ERGE pueden dividirse en esofágicas, síndromes extraesofágicos establecidos y asociaciones probables (clasificación de Montreal). Los síntomas típicos son pirosis (75-98%) regurgitación (48-91%) o reflujo asociado a dolor torácico. Laringitis, tos, asma y erosiones dentales, se consideran como posibles síndromes extraesofágicos asociados al reflujo.

## Exámenes diagnósticos

### Endoscopia

En general se reserva ante sospecha de complicaciones de ERGE, seguimiento del esófago de Barrett y pacientes que tienen síntomas de alarma. En nuestro país en que existe una alta prevalencia de cáncer gástrico la EDA debe ser realizada en forma precoz.

La clasificación más ampliamente aceptada para la esofagitis es la de Los Ángeles que focaliza su descripción en la ruptura de la mucosa (*mucosal break*) como la lesión menor.

Grado	Clasificación de Los Ángeles Hallazgo endoscópico
A	Una o más lesiones de la mucosa, menor o igual a 5 mm de longitud, que no se extienden entre la parte superior de dos pliegues de la mucosa.
B	Una o más lesiones de la mucosa, de longitud mayor de 5 mm, que no extienden entre la parte superior de dos pliegues de la mucosa.
C	Una o más lesiones de la mucosa, que se extienden más allá de la parte superior de dos pliegues de la mucosa, pero que afectan < del 75% de la circunferencia del esófago.
D	Una o más lesiones de la mucosa que afectan al menos 75% de la circunferencia esofágica.

La toma de biopsia de esófago sólo es necesaria para excluir neoplasia, infección, injuria por fármaco o esofagitis eosinofílica. Actualmente, la primera indicación de biopsia esofágica es la confirmación de un esófago de Barrett.

**Monitorización del pH esofágico**

Es el test estándar para establecer la presencia de reflujo ácido patológico, permite evaluar y cuantificar el tiempo de exposición del esófago al ácido y si los síntomas ocurren en proximidad cercana al evento de reflujo.

La combinación de la impedancia intraluminal multicanal con sensores de pH, es considerada actualmente como la herramienta más sensible para evaluar todos los tipos de RGE.

**Esofagograma con bario**

Útil para detectar las complicaciones asociadas al reflujo gastroesofágico. El encontrar una hernia hiatal es un hallazgo común en pacientes con ERGE, pero su presencia por sí sola no define la ERGE.

**Manometría esofágica de alta resolución**

Permite evaluar los componentes de la unión gastroesofágica (crura diafragmática y EGE) y la peristalsis. Es necesaria en la evaluación preoperatoria.

**Cintigrafía de vaciamiento gástrico**

Indicada sólo ante la sospecha de mal aciamiento gástrico previo a una cirugía antirreflujo.

**Test con inhibidores de bomba de protones**

Un tratamiento empírico con supresión de ácido es el método más simple para realizar el diagnóstico de la ERGE (sensibilidad 78%, especificidad 54%).

**Tratamiento médico**

Incluye la modificación de los factores de riesgos (ya nombrados) y el tratamiento farmacológico.

**Inhibidores de bomba de protones (IBP)**

Fármacos de elección para el manejo de la enfermedad aguda y el tratamiento de mantención. Deben ser administrados 30 a 60 minutos antes de las comidas para un máximo control de pH. No hay diferencia de eficacia entre los diferentes IBP.

El hallazgo de esofagitis indica el uso de IBP, se propone doble dosis para los grados más severos. El tiempo mínimo de tratamiento son 6 semanas que debe ser evaluado clínicamente a las 12 semanas. Los pacientes que no presentan respuesta total a las 12 semanas de tratamiento, deben recibir doble dosis por otras 12 semanas antes de considerarse terapia fallida.

En ERNE pueden ser tratados de acuerdo a la respuesta ya sea con antiácidos, inhibidores H<sub>2</sub> de la histamina o IBP; en pacientes refractarios a la terapia debe considerarse el diagnóstico de pirosis funcional para no insistir en el uso de altas dosis de IBP.

### ***Consideraciones sobre el uso de IBP***

Se han descrito posibles complicaciones en pacientes que los usan tanto a corto como a largo plazo, los que incluyen: deficiencia de vitamina B12, hipomagnesemia, aumento del riesgo de enfermedad ósea e interacción con clopidogrel. Todas con evidencia débil y estudios contradictorios. En relación con la infección por *Clostridium difficile* (CD) también existen resultados controvertidos. En un metaanálisis reciente estos se asocian a 2 veces más riesgo de infección por CD, sin embargo, en un estudio retrospectivo en 849 pacientes hospitalizados con infección por CD, tratados concomitantemente con IBP, no se demostró asociación con recurrencia de la infección por CD. En neumonías adquiridas en la comunidad, el uso de IBP se ha asociado con terapias cortas, pero no en uso crónico.

En resumen, los IBP constituyen la base del tratamiento médico de la ERGE, sin embargo, son sobre-utilizados pudiendo esto tener consecuencias a largo plazo en grupos seleccionados.

### ***Nuevos fármacos***

#### ***Baclofeno (gama agonista)***

Actúa dirigidamente a nivel de la relajación transitoria del EEI. Este agente está disponible para terapia oral en dosis de 10-20 mg. La dosis debe titularse lentamente por los efectos adversos. El baclofeno es capaz de reducir tanto el reflujo ácido como el no ácido.

#### ***IBP de liberación prolongada***

Tenatoprazol es un nuevo compuesto que, a diferencia de otros IBP, no es una molécula benzimidazólica. En dosis de 40 mg al día demuestra mejor control ácido nocturno que esomeprazol a igual dosis en sujetos sanos.

AGN 201904 (Alevium) es una prodroga del omeprazol. Tiene una vida media plasmática larga por su lenta absorción a través del intestino delgado, es estable al ácido y no requiere recubierta entérica. En dosis de 600 mg al día cuando se le compara con esomeprazol 40 mg en individuos sanos, tiene una significativa y más prolongada ácido supresión, tanto de día como de noche.

#### ***Combinación de IBP***

##### ***IBP-VB101(Vecam)***

Es una co-administración de IBP con ácido succínico que es un aditivo alimenticio que activa la bomba de protones en las células parietales. Permite el uso de omeprazol sin tener en cuenta los alimentos.

#### ***Otras terapias farmacológicas***

OX17 (combinación de omeprazol y famotidina), NMI-826 (óxido nítrico más IBP) entre otros, todos aún en estudio.

## Tratamiento endoscópico

Se han desarrollado técnicas endoscópicas como alternativa al tratamiento médico de la ERGE. Los datos actuales no apoyan indicaciones definidas para ellas.

## Manejo quirúrgico de la ERGE no complicada

La cirugía antirreflujo está claramente indicada en pacientes que, teniendo una motilidad esofágica conservada a la manometría esofágica de alta resolución, presenten una esofagitis erosiva que no cura con IBP a dosis plena; pacientes con volúmenes importantes de regurgitación, particularmente si ocurren en la noche o tienen evidencia de aspiración; casos que requieran tratamiento antirreflujo por largo tiempo y que han tenido eventos adversos graves relacionados con la terapia con IBP (Ej infección refractaria por *C. difficile*) y pacientes que deseen evitar el uso de fármacos a largo plazo.

Los pacientes que presentan mejores resultados con la cirugía son los con síntomas típicos de ERGE, con historia de respuesta completa con IBP y aquellos con un aumento de la exposición al ácido en el registro de pH esofágico. Estos son tres predictores de éxito de la cirugía.

Sin embargo, la terapia médica sigue siendo la primera opción, de hecho sobre el 50% de los pacientes necesitan terapia médica después de la cirugía.

### Complicación de la ERGE

Los pacientes con manifestaciones extra esofágicas de la ERGE constituyen un grupo difícil de manejar, necesiéndose estudios que comparen la terapia médica y quirúrgica.

## Estenosis péptica

Se define como un estrechamiento en el esófago distal, que se localiza en o justo por encima de la unión gastroesofágica. Su síntoma principal es disfagia, principalmente a sólidos e impactación de alimentos. El diagnóstico puede ser confirmado por esofagograma con bario o endoscopia. El tratamiento para las estenosis sintomáticas es la dilatación con bujías (Maloney o Savary) o dilatación neumática.

## Esófago de Barrett

El EB se define como la presencia de al menos 1 cm de metaplasia columnar que reemplaza el epitelio escamoso estratificado del esófago distal, que se confirma con la presencia de metaplasia intestinal (MI) a la histología.

El diagnóstico de EB confiere un aumento del riesgo de adenocarcinoma esofágico (ACE). El riesgo de progresión anual de displasia de alto grado a ACE se estima entre 0,5-1,3% y sólo una minoría de pacientes con EB van a desarrollar un ACE.

### ***Diagnóstico***

Se sugiere describir la extensión de los cambios metaplásicos usando la clasificación de Praga (largo del segmento circunferencial y el largo máximo de la metaplasia), tomando al menos 8 biopsias al azar. En el caso de un segmento corto, se sugiere tomar al menos 4 biopsias cada un cm y/o una biopsia por cm en las lengüetas.

En pacientes con sospecha de EB endoscópico y ausencia de MI a la histología, se debe repetir el examen en 1-2 años.

### ***Screening***

Puede circunscribirse a un grupo de pacientes con ERGE de mayor riesgo: hombres, con síntomas crónicos de RGE (más de 5 años) y dos o más factores de riesgo para EB o adenocarcinoma esofágico. Estos son: mayor de 50 años, raza caucásica, presencia de obesidad central, historia actual o pasada de tabaco, y una historia confirmada de EB o ACE en familiares de primer grado. No se recomienda el tamizaje para la población general.

### ***Vigilancia***

El paciente sólo debe someterse a vigilancia después de una consejería adecuada respecto a riesgos y beneficios. Para pacientes con EB sin displasia, la vigilancia endoscópica debe tener lugar a intervalos cada 3-5 años.

Los pacientes con displasia indefinida (DI) debe repetirse la EDA después de optimizar el tratamiento con IBP por 3-6 meses. Si se mantiene la DI se recomienda un intervalo de vigilancia de 12 meses.

En casos con displasia de bajo grado confirmada y pacientes sin limitaciones de comorbilidad, la terapia endoscópica es considerada la modalidad de tratamiento preferida, sin embargo, otra alternativa aceptable es la vigilancia endoscópica cada 12 meses.

Los pacientes con EB y displasia de alto grado deben ser manejados con terapia endoscópica a menos que ellos tengan limitaciones de vida por comorbilidades.

### ***Terapia del esófago de Barrett***

#### ***Quimioprevención***

Los pacientes con EB deben recibir una dosis diaria de IBP. El uso de rutina de doble dosis no es recomendada a menos que haya un pobre control de síntomas o esofagitis.

La aspirina<sup>®</sup> y AINES no deben prescribirse en forma rutinaria en pacientes con EB como estrategia antineoplásica.

#### ***Terapia endoscópica***

Hay varias modalidades efectivas de erradicación endoscópica de la MI. Actualmente, existe evidencia nivel 1 en tres escenarios clínicos: Terapia fotodinámica en el caso de EB con DAG (displasia de alto grado), ablación por radiofrecuencia en DAG y en DBG (displasia de bajo grado). Esta última modalidad pareciera ser la terapia más costo efectiva y la preferida para la mayoría de los pacientes.

Los pacientes con lesiones visibles en la zona de mucosa con MI, independiente del grado de displasia, deben ser referidos a un centro especializado para su remoción, con el fin de obtener una muestra histológica óptima.

Actualmente se prefiere la resección endoscópica de la mucosa (REM) a la resección submucosa, dado que esta última es más difícil de realizar y está asociada a complicaciones.

En los sujetos en que la REM demuestre DAG o carcinoma intramucoso debe ser realizada terapia endoscópica ablativa del Barrett remanente.

En pacientes en que la muestra de la REM demuestre neoplasia en el margen profundo, debe asumirse la presencia de neoplasia residual y considerar terapia quirúrgica, sistémica u otras terapias endoscópicas adicionales.

Las terapias endoscópicas ablativas no deben ser aplicadas en forma rutinaria en pacientes con EB sin displasia por su baja progresión a ACE.

Posterior a una terapia endoscópica exitosa con eliminación completa de la metaplasia intestinal, debe continuarse el seguimiento endoscópico para detectar recurrencia de MI y/o displasia.

### *Terapia quirúrgica*

La terapia antirreflujo no debe ser propuesta en pacientes con EB como una medida antineoplásica, sin embargo esta cirugía debe ser considerada en aquellos pacientes con control incompleto de los síntomas del reflujo en terapia médica óptima.

## **Referencias**

1. Bulsiewicz W, Madanick R. Antireflux surgery in the proton pump inhibitor era. *Cleve Clin J Med* 2012; 70: 273-80.
2. Bredenoord A. Mechanism of reflux perception in gastroesophageal reflux disease: A review. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 8-15.
3. Sifrim D, Zerbib F. Diagnosis and management of patients with reflux symptoms refractory to proton pump inhibitors. *Gut* 2012; 61: 1340-54.
4. Carlson D, Pandolfino J. High-Resolution manometry and esophageal pressure tomography. *Gastroenterol Clin North Am* 2013; 42: 1-15.
5. Gilbert E, Luna R, Harrison V, Hunter J. Barrett's esophagus: a review of the literature. *J Gastrointest Surg* 2011; 15: 708-18.
6. Vakil N, van Zanten S, Kahrilas P, et al. Global Consensus Group. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1900-20.
7. Weusten B, Bisschops R, Coron E, et al. Endoscopic management of Barrett's esophagus: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Position Statement. *Endoscopy* 2017; 49: 191-8.
8. Shaheen N, Falk G, Iyer P, et al. ACG Clinical Guideline: Diagnosis and management of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 2016; 111: 30-50.
9. Vaezi M. Diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. Ed Springer, Switzerland. 2016.

# TRASTORNOS MOTORES DEL ESÓFAGO

*Dra. Claudia Defilippi Guerra*

## Definición

Los trastornos motores esofágicos (TME) son aquellas condiciones en las cuales la motilidad del esófago difiere significativamente de las variaciones normales convencionalmente aceptadas. Los mecanismos de contracción neuromuscular que regulan el normal funcionamiento del esófago son complejos y requieren de una fina coordinación de los músculos y nervios con distintos centros reguladores a nivel del sistema nervioso central y periférico. Su disfunción implica alteraciones de la motilidad. La gran mayoría de los TME ocurren a nivel de los dos tercios distales del esófago, dado que se deben a alteraciones de la musculatura lisa.

Son relativamente infrecuentes en la población general y muchas veces la alteración motora va asociada a un trastorno de la sensibilidad esofágica.

Sus síntomas son inespecíficos, pero se debe sospechar un TME ante la presencia de disfagia, en ausencia de una obstrucción orgánica demostrada mediante endoscopia; dolor torácico, habiendo descartado una enfermedad coronaria y otros síntomas inespecíficos como pirosis, regurgitación, tos, singulto y eructación. El examen físico rara vez ayuda a determinar la presencia de un TME *per se*, pero puede ofrecer ciertas claves ante la presencia de condiciones que causan TME secundarios, por ej: esclerodermia.

Con el desarrollo de la Manometría Esofágica de Alta Resolución (MAR), que ha reemplazado a la manometría convencional, hemos podido tener un conocimiento más exacto de la fisiología del esófago. Esto ha llevado al desarrollo de nuevos criterios diagnósticos y a la evaluación de nuevos parámetros funcionales.

## Clasificación

Según su etiología, se han clasificado en TME primarios cuando se trata de fenómenos aislados y en TME secundarios, cuando están asociados a una enfermedad sistémica como diabetes mellitus, enfermedades del tejido conectivo, esclerodermia, amiloidosis, enfermedad de Chagas, Parkinson, etc.

Junto con el desarrollo de la MAR se ha creado la Clasificación de Chicago (HRM Working Group) estando vigente en estos momentos su versión 3.0.

Actualmente los TME se clasifican en tres grupos:

1. Trastornos con obstrucción al flujo de salida de la unión esófago gástrica:
  - Acalasia: tipo I, II y III.
  - Obstrucción al flujo de salida de la unión esófago-gástrica.
2. Trastornos mayores de la motilidad:
  - Espasmo esofágico.
  - Esófago hipercontráctil o Jackhammer Esophagus.
  - Peristalsis ausente.

3. Trastornos menores de la motilidad:
  - Motilidad inefectiva.
  - Peristalsis fragmentada.

## **Acalasia**

El término acalasia significa “falla en la relajación” y describe la característica predominante de esta patología, una inadecuada relajación del esfínter esofágico inferior (EEI) en el contexto de una peristalsis ausente. Es una patología infrecuente, que afecta a ambos sexos, con una prevalencia menor de 1/10.000 e incidencia entre 0,03 a 1/100.000 hab. por año, según cifras internacionales.

### ***Fisiopatología***

La acalasia está asociada con una pérdida funcional de las células ganglionares de los plexos mioentéricos tanto en el esófago distal como a nivel del esfínter esofágico inferior (EEI). La causa para esta disminución de las neuronas inhibitorias, productoras de óxido nítrico y péptido vasoactivo intestinal, se desconoce, pero se piensa que puede deberse a un proceso autoinmune gatillado por una infección viral indolente (*Herpes*, sarampión) en conjunto con un huésped genéticamente susceptible. Se genera una reacción inflamatoria (plexitis) asociada a un infiltrado por linfocitos T lo que lleva a una lenta destrucción o disfunción de las neuronas inhibitorias postganglionares en el esófago distal. El resultado final es un desbalance entre el control excitatorio e inhibitorio del esfínter y el esófago adyacente, generando síntomas.

La acalasia también puede manifestarse por la destrucción del plexo mioentérico en la Enfermedad de Chagas, causa frecuente en ciertas regiones de Sudamérica, pero poco frecuente en nuestro país, o ser secundaria a la infiltración de la unión esofagogástrica por lesiones tumorales (ej: adenocarcinoma gástrico), denominado “pseudoacalasia”.

### ***Manifestaciones clínicas***

Estos pacientes presentan disfagia para sólidos y líquidos (90%), pirosis (75%) y pseudo-regurgitación o vómitos. Otros síntomas frecuentes son la presencia de dolor torácico, dolor epigástrico y síntomas respiratorios como tos o asma, aspiración crónica, disfonía y dolor faríngeo. Aproximadamente 10% de los enfermos presentan baja de peso no intencionada.

### ***Diagnóstico***

Se basa en un adecuado reconocimiento de los síntomas y el apropiado uso e interpretación de los test diagnósticos (endoscopia, radiografía y estudios manométricos).

La endoscopia con biopsias de esófago es fundamental. Tiene como objetivo excluir otras causas de disfagia, entre ellas esofagitis erosiva, esofagitis eosinofílica, enfermedades estructurales (anillos, membranas) y cáncer esofágico. En el caso de la acalasia puede mostrar un esófago dilatado con comida retenida, aunque en cerca



del 45% de los enfermos es normal. A pesar de la presencia de un EEI que no relaja, en general no hay dificultad al paso del instrumento.

La radiografía de esófago muestra ausencia de cámara de aire gástrico, esófago dilatado que termina en forma de pico de pájaro con bordes regulares (signo patognomónico) y a veces retención de la columna de bario. En estadios iniciales puede ser normal.

La manometría esofágica de alta resolución viene a confirmar el diagnóstico dado que permite evaluar la relajación del EEI y la motilidad del cuerpo esofágico. Con el desarrollo de la MAR y el análisis topográfico de presiones, la sensibilidad para el diagnóstico ha mejorado y se han descrito subtipos manométricos, según el patrón contráctil y la presencia de presurización del cuerpo esofágico, los que responden en forma diferente a las modalidades terapéuticas.

### Crterios diagnósticos

Acalasia tipo I (clásica)	Mediana de IRP* elevada (> 15 mmHg), 100% de ondas fallidas (DCI** < 100 mmHg·s·cm)
Acalasia tipo II (con compresión esofágica)	Mediana de IRP* elevada (> 15 mmHg), 100% de peristalsis fallida con panpresurización en 20% o más de las degluciones
Acalasia tipo III (o espástica)	Mediana de IRP* elevada (> 15 mmHg). Sin presencia de peristalsis normal, presencia de 20% o más contracciones prematuras o espásticas con DCI** > 450 mmHg·s·cm

\*IRP: valor promedio de los 4 segundos de máxima relajación del EEI luego de la deglución, sean contiguos o no contiguos, en una ventana deglutoria de 10 segundos que se inicia con la relajación del esfínter esofágico superior. Valor normal < 15 mmHg. \*\*DCI: *distal contractile integral*, medida de amplitud de la contracción del esófago distal, donde se considera amplitud, duración y largo (mmHg·s·cm).

Diversos trabajos han demostrado diferentes tasas de éxito a tratamiento dependiendo del subtipo de acalasia. En general, el tipo II responde mejor a tratamiento, con tasas de éxito de 96% en algunas series, en comparación con 56% en el tipo I y 29% en el III. En el subtipo III la disminución de la presión del esfínter puede no ser suficiente para controlar los síntomas, especialmente dado que el segmento afectado por la motilidad espástica se extiende sobre el EEI. El dolor torácico es un síntoma predominante en este subtipo.

### Tratamiento

Las opciones terapéuticas se limitan a reducir la gradiente de presión a través del EEI, facilitar el vaciamiento del esófago por gravedad y eventualmente prevenir el desarrollo de megaesófago. Ningún tratamiento puede restaurar la actividad muscular de este esófago denervado.

1. *Dilatación neumática*: Se coloca un balón a través del EEI el que se insufla a una presión adecuada para romper las fibras musculares del esfínter. Su eficacia varía entre 62-90%, requiriendo muchas veces repetir el procedimiento en el tiempo. Su principal riesgo es la perforación en el momento de la dilatación (1-2% de frecuencia).

2. *Cirugía*: Miotomía de Heller laparoscópica. Miotomía anterior de ambas capas musculares del EEI, que se extiende 2 a 3 cm hacia el estómago proximal. Para

reducir el reflujo postoperatorio frecuentemente se le asocia a una funduplicatura parcial (anterior de Dor o posterior de Toupet). Es efectiva en 88 a 95% de los casos. Pacientes jóvenes, especialmente hombres y con presiones elevadas del EEI se benefician preferentemente de esta terapia.

3. *Toxina botulínica*: Es un potente inhibidor de la liberación de acetilcolina desde los terminales nerviosos, contrarrestando así la contracción del EEI. Se inyectan por vía endoscópica 100 UI a nivel de la unión esófago-gástrica en los cuatro cuadrantes. Es efectiva en aliviar los síntomas, aunque cerca del 50% de los enfermos presentan recurrencia sintomática a los 6 meses, debido a regeneración neuronal. Se reserva habitualmente para pacientes mayores o en los cuales la dilatación o la cirugía están contraindicadas.

4. *POEM (Per-oral endoscopic myotomy)*: Es una nueva técnica endoscópica para el tratamiento de la acalasia. El procedimiento involucra una disección submucosa del esófago, con la creación de un túnel submucoso hasta llegar a la región cardial donde se realiza una miotomía selectiva de la capa muscular de al menos 6 cm en el esófago y 2 cm distal a la unión escamocolumnar. Sus resultados parecen ser similares a los de la miotomía de Heller laparoscópica. Estudios recientes sugieren ventajas en la acalasia tipo III, con tasas de éxito sobre 90%, probablemente debido a una miotomía más larga. Requiere de una curva de aprendizaje y de endoscopistas expertos. Es una técnica en general segura, con tasas de perforación y sangrado mayor de aproximadamente 0,2% en series internacionales. Se requieren más estudios randomizados controlados para determinar su rol en el algoritmo de tratamiento de esta patología.

## **Obstrucción al flujo de salida de la unión esófago-gástrica**

Trastorno motor caracterizado por la presencia de relajación incompleta de la unión esófago-gástrica (mediana de IRP > 15 mmHg) en el contexto de una peristalsis completa o parcialmente conservada, que no cumple criterios de acalasia.

Este cuadro engloba a un grupo heterogéneo de pacientes, algunos de los cuales tienen un fenotipo incompleto de acalasia o una acalasia inicial y otros probablemente tienen una causa mecánica no detectada que genera una alteración de la relajación de la unión gastroesofágica, por ejemplo: hernia hiatal deslizante o paraesofágica, rigidez de la pared por una enfermedad infiltrativa o cáncer, obstrucción vascular del esófago distal o esofagitis eosinofílica. También este patrón está presente en pacientes con complicaciones postquirúrgicas de la unión esofagogástrica (post funduplicatura) o del estómago proximal (secundario a bandas gástricas).

Su síntoma principal es la presencia de disfagia. Estos pacientes generalmente no presentan alteraciones endoscópicas o fluoscópicas. El diagnóstico sólo se realiza mediante manometría de alta resolución.

En cuanto al enfrentamiento, estos pacientes requieren de una endosonografía o de una tomografía axial computada para excluir una etiología inflamatoria o neoplásica subyacente.

Su tratamiento es variable, dependiendo de la causa subyacente. Este está dirigido

a mejorar la relajación de la unión esófago-gástrica y permitir un mejor paso del bolo alimentario. Se han utilizado dilataciones con balón, inyección de toxina botulínica y POEM.

### Espasmo esofágico distal

Trastorno motor poco frecuente caracterizado por una alteración de la inhibición ganglionar en el esófago distal.

Usando manometría esofágica convencional se le definió como la presencia de más de 20% de contracciones simultáneas (contracciones con una velocidad de conducción  $> 8$  cm/seg). Con el advenimiento de la MAR y con un mejor conocimiento de la fisiología esofágica, se consideró que este criterio no era específico, modificándose su diagnóstico.

Forma parte de los denominados trastornos espásticos del esófago. Sus síntomas más importantes son la disfagia y el dolor torácico el que es variable en frecuencia, intensidad y localización, a menudo indistinguible de un *angor pectoris*. La disfagia es intermitente, no progresiva, tanto para líquidos como para sólidos y puede ser precipitada por stress, líquidos a temperaturas extremas o comer muy rápido.

#### Criterios diagnósticos

Relajación normal de la unión esófago-gástrica (IRP $< 15$ mmHg)	20% o más de contracciones prematuras (latencia distal $< 4,5$ seg)
--	---

Este cuadro se caracteriza por la presencia de más de 20% de contracciones prematuras definidas por una latencia corta con respecto al inicio de la deglución, en conjunto con una relajación normal de la unión esófago-gástrica. La latencia corresponde al tiempo entre el inicio de la deglución y el punto de deceleración contráctil, siendo su valor normal  $> 4,5$  seg. Esta medición es un reflejo de la actividad de las neuronas inhibitorias miontéricas que determinan el tiempo de contracción en el esófago distal.

El estándar de oro para el diagnóstico es la manometría, dado que el cuadro clínico no es característico. A pesar de que el dolor torácico no es persistente, la alteración manométrica de la latencia debe estar presente, dado que define a este trastorno motor. Algunos estudios, utilizando ultrasonido intraluminal de alta frecuencia, han sugerido que estos pacientes presentan un engrosamiento de la *muscularis propria* del esófago en comparación con sujetos normales.

#### Tratamiento

Su manejo es controversial. El tratamiento farmacológico parece tener una eficacia limitada y los estudios existentes no son de tipo controlado. Se han utilizado bloqueadores de los canales de calcio, nitratos e inhibidores de la 5 fosfodiesterasa (sildenafil) con resultados variables. También se han utilizado antidepresivos (trazodona) para el manejo del dolor. Dado que muchas veces existe una superposición con reflujo gastroesofágico, éste debe ser tratado agresivamente cuando coexiste con esta patología.

No es posible recomendar una sola droga para el tratamiento de este cuadro, ni un tiempo determinado de tratamiento, dado la falta de evidencia existente en la literatura.

Otras opciones terapéuticas son el uso de dilatación neumática, el uso de toxina botulínica inyectada a nivel tanto de esófago distal como a nivel de la unión esófago-gástrica y en casos refractarios el uso de POEM.

### **Esófago hipercontractil o Jackhammer Esophagus**

Trastorno motor espástico caracterizado por una intensa hipercontractibilidad esofágica, que sintomáticamente se caracteriza por la presencia de dolor torácico recurrente.

Desde el punto de vista manométrico según la Clasificación de Chicago v3.0 se le define como la presencia de al menos dos degluciones con una amplitud de contracción muy elevada, mayor de 8.000 mmHg·s·cm. Es frecuente encontrar la presencia de ondas multipeak. Este tipo de patrón manométrico no se observa en sujetos normales.

Fisiopatológicamente en estos sujetos parece existir una excesiva estimulación colinérgica.

Las terapias son similares a las del espasmo esofágico distal.

### **Peristalsis ausente**

Trastorno motor hipocontráctil caracterizado por la presencia de una relajación de la unión esófago-gástrica normal asociada a la presencia de 100% de degluciones fallidas ( $DCI < 100 \text{ mmHg}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}$ ). Este patrón de motilidad habitualmente se encuentra asociado a pobre aclaramiento del bolo esofágico.

Puede ser observado en pacientes con esclerodermia, enfermedades del tejido conectivo, reflujo y trastornos difusos de la motilidad digestiva.

Sus síntomas clásicos son la presencia de disfgia, odinofagia, pirois y regurgitación.

### ***Tratamiento***

No existen fármacos que claramente puedan reestablecer la contractibilidad del músculo liso. En cuanto a la dieta, es conveniente favorecer comidas líquidas o semisólidas, masticar bien y tomar fluidos. Por la alta concomitancia de reflujo gastroesofágico se recomienda el uso de inhibidores de la bomba de protones. Se ha evaluado el uso de diferentes proquinéticos (domperidona, eritromicina, cisaprida), su utilidad con respecto de mejorar la peristalsis esofágica y el aclaramiento esofágico no está bien establecida.

### **Trastornos menores de la motilidad**

Son trastornos motores de menor importancia que a veces pueden ser observados en sujetos absolutamente asintomáticos y que a veces se asocian a un mal aclaramiento esofágico.

En la Clasificación de Chicago v3.0, sólo se reconocen dos cuadros clínicos dentro de este grupo: Motilidad Esofágica Inefectiva y la Peristalsis fragmentada.

### **Cristerios diagnósticos**

Motilidad esofágica inefectiva	Presencia de 50% o más de degluciones inefectivas (DCI < 450 mmHg·s·cm) en el contexto de una relajación normal de la unión esófago-gástrica
Peristalsis fragmentada	Presencia de 50% o más de degluciones con defectos peristálticos mayores a 5 cm, degluciones no inefectivas

Este tipo de trastornos motores tiene un pronóstico a largo plazo bastante bueno. La Motilidad Esofágica Inefectiva es el trastorno motor más frecuente en pacientes con RGE. En general no se requiere de intervenciones terapéuticas agresivas focalizadas en la anomalía motora.

### **Referencias**

1. Kahrilas P, Bredenoord A, Fox M, et al. The Chicago Classification of esophageal motility disorders, v3.0. *Neurogastroenterol Motil* 2015; 27: 160-74.
2. Pandolfino J, Gawron A. Achalasia. A systematic review. *JAMA* 2015; 313: 1841-52.
3. Marano L, Pallabazzer G, Solito B, et al. Surgery or peroral esophageal myotomy for achalasia: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: e3001.
4. Okeke F, Raja S, Lynch KL, et al. What is the clinical significance of esophagogastric junction outflow obstruction? Evaluation of 60 patients at a tertiary referral center. *Neurogastroenterol Motil* 2017; 29. Publicación en avance.
5. Roman S, Kahrilas P. Distal esophageal spasm. *Curr Opin Gastroenterol* 2015; 31: 328-33.
6. Roman S, Kahrilas P. Management of spastic disorders of the esophagus. *Gastroenterol Clin North Am* 2013; 42: 27-43.
7. Maradey-Romero C, Gabbard S, Fass R. Treatment of esophageal motility disorders based on the Chicago classification. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2014; 12: 441-55.
8. Abdel Jalil A, Castell D. Ineffective esophageal motility (IEM): the old-new frontier in esophageology. *Curr Gastroenterol Rep* 2016; 18: 1.

# CÁNCER ESOFÁGICO

Dr. René Estay Gutiérrez

## Introducción

El cáncer de esófago (CE) es un tumor agresivo que a nivel mundial representa el octavo cáncer más frecuente y la sexta causa de muerte por neoplasia. En Estados Unidos, su frecuencia es de 1,5% de todos los tumores malignos y 7% de los carcinomas gastrointestinales. En Chile, la tasa de mortalidad ha ido descendiendo progresivamente, entre el año 2000 y 2013 las tasas de mortalidad ajustadas por edad bajaron de 5,11 a 2,67 x 100.000 hab., según datos del Ministerio de Salud. La edad de presentación clínica es entre la sexta y séptima década de la vida.

Existen dos tipos de CE: escamoso y adenocarcinoma. El primero es el de mayor prevalencia en el mundo, especialmente en áreas geográficas como Irán, China y África, siendo 2 a 4 veces más frecuente en hombres y de raza afroamericana en comparación con los caucásicos. Se encuentra fuertemente asociado a hábito tabáquico, alcohol, dieta pobre en vitaminas, rico en nitrosaminas, acalasia, ingesta de cáusticos, al consumo de alimentos calientes y a otras neoplasias de cabeza y cuello (Tabla 1). Por otro lado, el adenocarcinoma es uno de los tumores de mayor crecimiento en países desarrollados. Tanto en Inglaterra como en EE. UU. desplazó al escamoso

Tabla 1. Factores asociados al cáncer de esófago

Riesgo Sexo Raza	Escamoso Hombres > Mujeres Negros > Blancos	Adenocarcinoma Hombres > Mujeres Blancos > Negros
Tabaco	+++	++
Alcohol	+++	-
Esófago de Barrett	-	++++
R.G.E. Sintomático	-	+++
Obesidad	-	++
Nivel socioeconómico bajo	++	-
Acalasia	+++	-
Esofagitis cáustica	++++	-
Tylosis	++++	-
S. Plummer-Vinson	++++	-
Cáncer de cabeza y cuello	++++	-
Cáncer de mama con radioterapia	+++	+++
Consumo de alimentos calientes	+	-
Diets pobres en vitaminas o ricas en nitrosaminas	+++	-

(60 vs 40%), en estrecha relación con el incremento del esófago de Barrett (EB). El reflujo gastroesofágico (RGE) y el EB aumentan entre 30-60 veces el riesgo de adenocarcinoma en comparación con la población normal. En el EB con displasia de bajo grado existe 13% de posibilidad de desarrollar una displasia de alto grado o cáncer, sin embargo, esta cifra aumenta a 30% cuando existe displasia de alto grado. Se ha descrito que los antiinflamatorios no esteroidales y los inhibidores de la bomba de protones, disminuyen la progresión del EB hacia el adenocarcinoma. Otros factores identificados como de riesgo son la obesidad y baja ingesta de fibra en la dieta.

Recientemente se ha notificado aumento de casos de adenocarcinoma en relación con el uso de bifosfonatos, no obstante, esta información debe ser investigada con mayor número de pacientes.

Para el manejo del CE se consideran tumores esofágicos y tumores de la unión gastroesofágica. Para identificar los tumores de la unión se utiliza la clasificación de Siewert modificada el año 2000, en la que los tipo I (esófago inferior) el tumor se encuentra entre 1-5 cm sobre la unión esofagogástrica; en los tipo II (cardiales) el tumor se encuentra entre 1 cm sobre la unión y 2 cm bajo la unión y en los tipo III el tumor se ubica 2-5 cm bajo la unión gastroesofágica. El 60% de los CE se ubican en el tercio medio, el 20% en el tercio inferior y 20% en el tercio superior (región cervical).

## **Clínica**

El CE incipiente se manifiesta por síntomas inespecíficos que generalmente son subestimados y llevan a consultar en forma tardía cuando el compromiso ya es transmural. En enfermedad avanzada lo característico es la disfagia lórica progresiva, que se hace evidente cuando el lumen esofágico es < 12 mm. La baja de peso es habitual tanto por la enfermedad como por la adaptación en la alimentación que realiza el paciente (baja ingesta). Síntomas menos frecuentes son el dolor retroesternal y la anemia. La tos indica compromiso de vía aérea que incluso puede traducir una fistula esofago-traqueal o bronquial. El compromiso del nervio recurrente se presenta con disfonía.

## **Diagnóstico**

El diagnóstico en etapas avanzadas es simple, el desafío es el diagnóstico precoz que debe estar enfocado en el estudio y seguimiento cuidadoso de los grupos de riesgo.

### ***Endoscopia y biopsia***

La endoscopia digestiva alta (EDA) con biopsias, es el examen de elección y se requiere de experiencia para lograr detectar lesiones con displasia o neoplasia intraepitelial, donde en 81% se describen zonas friables o eritemas, zonas planas o nodulares y erosiones, las que pueden pasar desapercibidas.

En los grupos de riesgo para CE escamoso, se recomienda la tinción con lugol

al 1,5% para dirigir la toma de biopsias, ya que al contrario del epitelio esofágico normal que se tiñe con lugol (rico en glicógeno), las zonas de displasia, neoplasia, metaplasia, erosiones y atrofia pierden esta propiedad de marcarse. Las tinciones electrónicas son similares en resultados, pero se complementan con magnificación, superando así los problemas de aspiración, reacciones alérgicas y la exploración de puntos ciegos en esófago superior.

El estudio en EB depende claramente del tiempo de observación, la detección es de 0,4% si el tiempo es < 2 minutos aumentando a 2,3% si el tiempo es > 7 min.

El tamaño tumoral es un importante factor pronóstico ya que en aquellos tumores de < 2 cm la sobrevida a 5 años es de 78 vs 29% en tumores mayores de 2 cm.

### ***Histología***

En el tipo escamoso, que representa cerca del 90% de todos los CE, 60% son de tipo exofítico, 25% ulcerado y 15% infiltrante.

En occidente, como mencionamos han aumentado los tumores inferiores tipo adenocarcinoma.

Los sarcomas, melanomas y linfomas representan menos del 1-2% de los tumores esofágicos malignos.

### **Métodos de estudio para la estadificación**

Una vez efectuado el diagnóstico mediante biopsia endoscópica, es necesario estadificar el tumor para elegir la mejor terapia disponible y evaluar pronóstico. Además, esto también es útil para la correcta interpretación y discusión de los resultados. Las lesiones avanzadas no requieren de estudios muy sofisticados, sin embargo, para definir lesiones superficiales o intermedias se requiere de exámenes complementarios:

#### ***Tomografía axial computarizada (TAC) de tórax y abdomen***

La TAC permite determinar el tamaño tumoral, compromiso nodal y metástasis a distancia (TNM). También entrega valiosa información sobre la extensión hacia mediastino y vía aérea. En definitiva, es una herramienta válida para el diagnóstico de compromiso nodal y de metástasis a distancia, con una precisión diagnóstica cercana al 70%. Sin embargo, pierde sensibilidad diagnóstica en metástasis de menos 1 cm. En relación a esto, es importante señalar que de los pacientes sometidos a resección esofágica, 30-40% presenta metástasis oculta al momento de la cirugía, lo que se asocia con recurrencia precoz.

#### ***Endosonografía***

Es el mejor examen para definir la profundidad del tumor, ganglios regionales o periesofágico, perigástrico y del tronco celíaco) y compromiso a tejidos vecinos, teniendo 80 a 90% de rendimiento, que puede aumentar si se agrega punción con aguja fina. La principal limitante es la dificultad para estudiar metástasis a distancia o cuando es estenosante y requiere de dilatación previa. Es un excelente método para diferenciar tumores precoces mucosos y submucosos o entre T1 y T2.



### ***Tomografía de emisión de Positrones (PET)***

Permite identificar áreas de metabolismo acelerado asociado a neoplasias. No determina el estadio T, pues no diferencia el compromiso de los planos ni los ganglios comprometidos vecinos al tumor primario. La sensibilidad, especificidad y precisión diagnóstica para metástasis regionales es de 50, 94, 84%, respectivamente. Su mayor ventaja es la detección de metástasis a distancia, ocultas en 10 a 20%. Solicitar en caso de lesiones avanzadas T1b en adelante, pues define si es posible la cirugía.

### ***Toracoscopia y laparoscopia***

La toracoscopia permite confirmar histológicamente una enfermedad oculta. Es útil en cerca del 70% de los casos, confirmando metástasis nodales en 53%. Se prefiere la laparoscopia en enfermedad localmente avanzada T3-4 de esófago inferior o de la unión esofagogástrica, ya que detecta compromiso oculto en 15% (carcinomatosis peritoneal y compromiso de tronco celíaco).

### **Otros exámenes**

#### ***Radiografía de tórax***

Evalúa tamaño del mediastino que traduce compromiso ganglionar y metástasis pulmonar o infecciones agregadas.

#### ***Broncoscopia***

Es útil para definir las compresiones extrínsecas de la vía aérea y fistulas esófago-bronquial, en tumores sobre la bifurcación de la tráquea.

#### ***Ecotomografía abdominal***

Identifica metástasis hepáticas y ganglios abdominales, si es positiva para enfermedad metastásica, evita otros exámenes más complejos.

#### ***Radiología doble contraste***

Permite diagnosticar lesiones avanzadas, así como hacer el diagnóstico diferencial con acalasia y estenosis benigna. El hallazgo más frecuente es una masa, o lesión tipo cascada de manzana, lesiones estenosantes alargadas o bien, ulceradas.

Permite tener un índice pronóstico y una visión espacial de la lesión, objetivar su extensión y ubicación, descartar fistulas, evaluar los ejes y tortuosidad. Lesiones mayores de 5 cm, fistulas y lesiones tortuosas o muy anguladas son generalmente irreseccables.

#### ***Serología***

El Antígeno carcino embrionario (CEA) y CA 19.9 han sido útiles para pronosticar metástasis ocultas en adenocarcinomas avanzados, ambos elevados descartarían terapia quirúrgica.

#### ***Marcadores genéticos***

Los marcadores como HER2-neu (Human epidermal growth factor receptor 2 gen) están presentes en 15 a 30% de los adenocarcinomas y 5-13% de los escamosos. Su significado no es claro, pero se correlaciona con invasión tumoral, compromiso ganglionar y peor pronóstico. Están en plena investigación.

## Clasificación

Se basa en la revisión de esofagectomías sin tratamientos complementarios pre ni post operatorios, el pronóstico empeora según profundidad del tumor, presencia de ganglios linfáticos comprometidos y metástasis regionales o a distancia. En resumen la sobrevida es peor después del estadio T1b. Sólo 20% de los tumores son localizados, 50% tiene extensión local y regional, y 60% de éstos pueden ser sometidos a resecciones curativas. Entre 70 y 80% de los resecados tienen compromiso de ganglios regionales. Ver tablas correspondientes

### *Clasificación TNM para cáncer esofágico y de la unión esófago-gástrica (7th ed, 2010). American Joint Committee on Cancer (AJCC)*

#### **Tumor primario (T)**

**TX:** Tumor primario no clasificable

**T0:** No hay evidencia de tumor primario

**Tis:** Alto grado de displasia que incluye al carcinoma *in situ* o tumor intraepitelial

**T1:** Tumor invade la lámina propia, muscular de la mucosa o la submucosa

**T1 a:** Tumor invade la lámina propia o muscular de la mucosa

**T1 b:** Tumor invade la submucosa

**T2:** Tumor invade la muscular propia

**T3:** Tumor invade la adventicia

**T4:** Tumor invade las estructuras adyacentes

**T4 a:** Tumor resecable invade la pleura, pericardio y diafragma

**T4 b:** Tumor irreseccable invade otras estructuras adyacentes: aorta, cuerpos vertebrales, tráquea u otros

#### **Ganglios linfáticos regionales (N)**

**NX:** No pueden evaluarse ganglios linfáticos regionales

**N0:** No hay metástasis a los ganglios linfáticos regionales

**N1:** Metástasis en 1 ó 2 ganglios linfáticos regionales

**N2:** Metástasis en 3 a 6 ganglios linfáticos regionales

**N3:** Metástasis en 7 o más ganglios linfáticos regionales

#### **Metástasis distante (M)**

**M0:** No hay metástasis a distancia

**M1:** Metástasis a distancia

#### **Grado de diferenciación histológica**

**GX:** No se puede medir, se asimila al G1

**G1:** Bien diferenciado

**G2:** Moderadamente diferenciado

**G3:** Pobremente diferenciado

**G4:** Indiferenciado

**Estadificación del cáncer de esófago**

Estadio	Espinocelular				Lugar	Adenocarcinoma			
	T	N	M	Grado		T	N	M	Grado
<b>Estadio 0</b>	Tis (HGD)	N0	M0	1,X	Indiferente	Tis	N0	M0	1,X
<b>Estadio IA</b>	T1	N0	M0	1,X	Indiferente	T1	N0	M0	1-2,X
<b>Estadio IB</b>	T1	N0	M0	2-3	Indiferente	T1	N0	M0	3
	T2-3	N0	M0	1,X	Inferior, X	T2	N0	M0	1-2,X
<b>Estadio IIA</b>	T2-3	N0	M0	1,X	Superior-medio	T2	N0	M0	3
	T1-2	N1	M0	Ind	Inferior, X	-	-	-	-
<b>Estadio IIB</b>	T2-3	N0	M0	Ind	Superior-medio	T3	N0	M0	Ind
	T1-1	N1	M0	Ind	Indiferente	T1-2	N1	M0	Ind
<b>Estadio IIIA</b>	T1-2	N2	M0	Ind	Indiferente	T1-2	N2	M0	Ind
	T3	N1	M0	Ind	Indiferente	T3	N1	M0	Ind
	T4a	N0	M0	Ind	Indiferente	T4a	N0	M0	Ind
<b>Estadio IIIB</b>	T3	N2	M0	Ind	Indiferente	T3	N2	M0	Ind
<b>Estadio IIIC</b>	T4a	N1-2	M0	Ind	Indiferente	T4a	N1-2	M0	Ind
	T4b	Ind	M0	Ind	Indiferente	T4b	Ind	M0	Ind
	Ind	N3	M0	Ind	Indiferente	Ind	N3	M0	Ind
<b>Estadio IV</b>	Ind	Ind	M1	Ind	Indiferente	Ind	Ind	M1	Ind

HGD: Alto grado de displasia.

**Tratamiento**

La cirugía es el tratamiento curativo y es de elección en el CE sin metástasis a distancia. Considerar la posibilidad de resección en pacientes con adecuada capacidad funcional, nutricional y comorbilidades manejables, condiciones difíciles de cumplir con diagnósticos tardíos avanzados, en pacientes añosos y con patologías asociadas limitantes.

Las metástasis del CE son precoces y frecuentes. El pronóstico está dado por la profundidad del tumor, la presencia de ganglios linfáticos y de metástasis a distancia. La sobrevida empeora a partir del compromiso submucoso, estadio I.

Las metástasis ganglionares marcan el pronóstico, están presentes 0-3% mucosos, 30 a 50% submucosos y 60 a 65% muscular.

**Tratamiento según estadio**

En los tumores **Tis** o carcinoma *in situ*, se recomienda resección mucosa o submucosa por endoscopia. Con vigilancia endoscópica periódica cada tres meses el primer año y luego anualmente.

Los **T1a N0** resección endoscópica o esofagectomía transhiatal, transtorácica o mínimamente invasiva, cirugía igualmente indicada para el **T1b-N0**.

Los **T1a N0** > 2 cm, indiferenciados, márgenes positivos post resección endoscópica o invasión linfovascular → cirugía.

Los **T1b-T2 N0 M0**, cirugía como primera elección.

### ***Tumores localmente avanzados, resecables T3-4 N0 T1-4 N+ M0***

**Esófago cervical** Quimio-Radioterapia (QT-RT) con Cisplatino y 5-Fluoracilo (5-FU).

**Esófago torácico** terapia multimodal.

**Carcinoma escamoso** QT-RT, neoadyuvante con Cisplatino y 5-FU, seguido por cirugía, comparado con cirugía exclusiva, muestra ventajas pero presenta una mayor mortalidad postoperatoria (11 *versus* 3,4%).

**T2-3, N0-1**, es cuestionable los beneficios de la cirugía agregada a la quimioterapia en carcinomas con buena respuesta a QT-RT, se debe analizar cada caso individual.

**Adenocarcinoma**, QT-RT + cirugía al igual que la QT perioperatoria tienen ventajas sobre la cirugía sola, aún en caso de respuesta total con terapia neoadyuvante o QT perioperatoria, el paciente debe ir a cirugía.

### ***Tumores localmente avanzados, irresecables T4b, invasión de estructuras vecinas***

La elección es QT con Cisplatino y 5FU + RT (50 -50,4 Gy) es mejor que RT sola.

Radiación con altas dosis, > de 50,4 Gy, no mejora la supervivencia ni el control local ni regional, salvo en casos puntuales con 60 Gy.

Otras QT incluidas como FOLFOX + Cetuximab no han demostrado ventajas.

### ***Tumores metastásicos***

Para ambos tipos histológicos el manejo de primera línea neoadyuvante con Cisplatino o Oxaliplatino combinado con 5-FU o Capecitabine. En casos seleccionados se puede usar Epirrubicina. Si ocurre progresión no hay trabajos que demuestren mejores resultados escalando en terapias de segunda línea.

## **Tratamiento con intención curativa**

### ***Resección endoscópica***

Mucosas y submucosas, están indicadas:

- Estadificar el tumor.
- Tratamiento de displasia de alto grado.
- Cáncer que no sobrepase el primer tercio de la submucosa, menores de 2 cm y diferenciados.

En la estadificación de lesiones focales en EB con displasia o neoplasia, el estudio del segmento resecado es predictor de compromiso linfovascular y la profundidad de la lesión en estadios precoces, define la terapia definitiva. Las metástasis ganglionares están presentes en 2,1% si el tumor invade la primera capa de la submucosa (Sm1) y

en 56% si llega a la tercera capa (Sm3). Lesiones deprimidas o ulceradas incipientes tienen un riesgo de metástasis ganglionar de 37 vs 17% de las planas.

Requieren de alta experiencia del operador e instrumental adecuado para realizar la técnica y manejo de las complicaciones. La resección mucosa se puede realizar con cápsula, similar a la de las ligaduras y corte con asa térmica con o sin uso de ligadura previa.

Lesiones mayores de 2 cm no son excluidas, sin embargo, la resección es por segmentos. La resección submucosa permite manejar lesiones más profundas y extensas, son complejas y hay varias técnicas, también tiene mayores complicaciones.

Las complicaciones de resecciones mucosas son: sangrado 5-12%, estenosis 12,2-38% y perforación 1,8-2,3%.

La efectividad del tratamiento de las resecciones mucosas en **T1a** es de 91-98% con 0-30% de tumores metacrónicos. Es una terapia segura y eficaz para lesiones mucosas.

Lesiones Sm1 resección completa 87%, metástasis ganglionar 1,9% y cáncer metacrónico 19%. Remisión de 97% en tumores de < 2 cm vs 77% en > 2 cm. Sobrevida a 5 años de 84%. Es una técnica segura y con ventajas sobre la cirugía.

### ***Terapia ablativa***

Indicada en el tratamiento de displasia (evitar progresión a cáncer) y eliminar la metaplasia intestinal. Puede ser usada con o sin resecciones mucosas /submucosas. El riesgo es la recurrencia del epitelio glandular o la presencia de tejido residual y hay que considerar que no se obtiene muestra histológica.

### ***Radiofrecuencia***

Erradicación a 5 años de metaplasia intestinal en EB sin displasia es 92%, con complicaciones como sangrado (1%) y estenosis de manejo endoscópico (4%).

En metaplasia intestinal con displasia de bajo y alto grado, erradicación de 90,5 y 81%, respectivamente. Disminuye la progresión de la displasia a 3,6%.

### ***Radiofrecuencia y resección endoscópica***

Está indicado en lesiones visibles nodulares con displasia, que son removidas con resecciones que permiten estudio histológico y de profundidad. El remanente de metaplasia es removido por la radiofrecuencia, disminuyendo el riesgo de desarrollar neoplasia metacrónica de 28,3 a 16,5%. Si a la resección endoscópica se le agrega radiofrecuencia, la erradicación de displasia aumenta de 92 a 95%.

En displasia de alto grado y neoplasia intramucosa de lesiones elevadas, la resección mucosa más ablación muestra a 5 años, 94% completa erradicación de la displasia y 88% de la metaplasia.

### ***Crioterapia***

Aplicación de nitrógeno líquido y dióxido de carbono en spray. Se utiliza en lesiones planas y elevadas, y en tratamiento paliativo para manejo de la disfagia. Presenta 97% de erradicación de la displasia de alto grado. La recurrencia al año de la metaplasia es de 30%.

La combinación de resecciones endoscópicas con otras técnicas como electrocoa-

gulación, argón y fotodinamia, han demostrado menores resultados en la erradicación de la displasia.

### ***Cirugía***

La selección de los pacientes para la cirugía se basa en la estadificación, comorbilidad, estado nutricional, capacidad funcional y experiencia del equipo quirúrgico; así como la respuesta a terapias neoadyuvantes y la presencia de ganglios regionales.

En tumores resecables existen dos accesos quirúrgicos, la esofagectomía trans-torácica, que permite la extirpación en bloque de las cadenas ganglionares, y la transhiatal (laparotomía y anastomosis cervical). Ambas presentan sobrevida similar. La esofagectomía clásica por vía abierta tiene significativa morbilidad (60-89%) y mortalidad de 5-10%.

### ***Linfadenectomía sistemática en CE***

La eficacia de la disección ganglionar profiláctica en el tratamiento quirúrgico CE es aún controversial. Algunos lo consideran benéfico en pacientes seleccionados y otros no le dan valor para ningún paciente. El número de ganglios removidos es un indicador independiente para predecir sobrevida. En pacientes sin neoadyuvancia el estándar es obtener > 15 linfonodos en la cirugía, cuando hay neoadyuvancia, el número óptimo de ganglios no se ha establecido, pero en general se aplica el mismo criterio.

La disección linfática ampliada a tres cadenas ganglionares, para algunos se refleja en una mejor sobrevida, pero con una mayor morbimortalidad postoperatoria.

## **Terapia multimodal. Rol de la radioterapia, quimioterapia y cirugía**

La radioterapia puede lograr paliación con respuesta objetiva en aproximadamente 50% de los casos; curación ha sido comunicada en pocos pacientes.

El grado de regresión tumoral después de terapia neoadyuvante con QT-RT, para ambos tipos de tumores, es uno de los factores pronósticos más importantes. Wu y cols. clasificaron el grado de respuesta en tres grupos: completa (0% de tumor residual), moderada (1-50% de tumor residual) y mínima respuesta (> 50% de tumor residual). Los pacientes que presentan respuesta completa tienen una sobrevida promedio de 133 meses vs 10,5 meses en el caso de respuesta mínima a tratamiento. Por otro lado, no se ha observado diferencias con respecto a la sobrevida al comparar respuesta moderada y respuesta mínima a tratamiento.

En resumen, la QT-RT más cirugía aumenta la sobrevida a 3 años de 27,7% (con cirugía sola) a 47,7% y el porcentaje de resección completa (R0) de 65 a 92%.

## **Evaluación de la respuesta y seguimiento**

La TAC, endoscopia con biopsias y PET son útiles para evaluar la enfermedad residual. Las guías NCCN establecen seguimiento con histología y examen físico cada 3-6 meses en el 1 y 2 año, cada 6 meses en el 3 a 5 años, posteriormente anual.

## **Tratamientos paliativos**

### ***Tumores con imposibilidad de tratamientos curativos, no respondedores, recurrentes o diseminados***

Buscan restablecer la vía enteral, mejorando la disfagia, mejor calidad de vida y el mínimo de complicaciones, estadías hospitalarias cortas, considerando que la sobrevida no supera los seis meses en promedio.

#### *Bypass quirúrgicos*

Abandonados por las altas tasas de complicaciones.

#### *Gastrostomías endoscópicas*

Buen método para mejorar la nutrición; sin embargo, no mejora la calidad de vida. Se prefiere en pacientes con sobrevida mayores de dos meses o tumores difíciles de dilatar, por condiciones anatómicas o lejanía de centros de endoscopia especializados. También son complemento de tratamientos con intención curativa, para mantener o mejorar el estado nutricional, previo a cirugía u otra alternativa.

#### *Dilataciones con bujías o balones*

Método rápido para mejorar la disfagia, generalmente disponible. Sin embargo, su efecto terapéutico es de días o hasta 2 semanas. Pacientes con expectativas de vida menores de dos meses o en aquellos con tumores de esófago cervical o sin acceso a prótesis.

#### *Terapias con láser*

Existen dos tipos, la terapia fotodinámica y Nd:Yag; tienen buenos resultados, sin embargo, son de alto costo, operador dependiente y requieren ser repetidos cada 4 a 6 semanas. La terapia fotodinámica tiene el gran problema de fotosensibilidad cutánea, poca disponibilidad y alto costo.

#### *Prótesis autoexpansibles*

Son probablemente la mejor alternativa de tratamiento paliativo. Una vez dilatado el paciente, se puede colocar la prótesis en forma segura, rápida y ambulatoria, logrando un lumen entre 15 y 18 mm. El costo se justifica, considerando la rápida y eficiente mejoría de la disfagia. Las complicaciones mayores con compromiso vital se han descrito hasta en 7,9%, dada por la perforación y la hemorragia. Complicaciones menores (40%): dolor, migración, obstrucción por alimentos o crecimiento tumoral en el lumen, son generalmente manejables por endoscopia. La limitante para indicar una prótesis autoexpansible, es el tumor de esófago cervical, por la compresión de vía aérea. En pacientes con crecimiento tumoral intraprótesis se puede utilizar la alcoholización y si las condiciones del paciente lo permiten se puede colocar una segunda prótesis.

#### *Radioterapia intraluminal o braquiterapia*

Es comparable a las prótesis, sin embargo, se requiere de una infraestructura compleja y operadores entrenados.

## Referencias

1. Evans J, Early S, Chandraskhara V, et al. The role of endoscopy in the assessment and treatment of esophageal cancer. *Gastrointest Endosc* 2013; 77: 328-34.
2. Ministerio de Salud, Chile. Estrategia nacional de cáncer, 2016. <http://web.minsal.cl/wp-content/uploads/2016/10/Estrategia-Nacional-de-Cancer-version-consulta-publica.pdf>
3. National Comprehensive Cancer Network NCCN Guidelines. Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers 2015.
4. Martin-Richard M, Díaz R, Arrazubi V, et al. SEOM Clinical Guideline for the diagnosis and treatment of esophageal cancer (2016). *Clin Transl Oncol* 2016; 18: 1179-86.
5. Choi J, Kim S, Kim J, et al. Comparison of endoscopic ultrasonography (EUS), positron emission tomography (PET) and computed tomography (CT) in the preoperative locoregional staging of resectable esophageal cancer. *Surg Endosc* 2010; 24: 1380-6.
6. Zaherl J. The current evidence in support of multimodal treatment of locally advanced, potentially resectable esophageal. *Cancer Dis* 2014; 32: 171-5.
7. Scarpa M, Noara G, Saadeh L, et al. Esophageal cancer management: preoperative SA19-9 and CEA serum level may identify occult advanced adenocarcinoma. *World J Surg* 2015; 39: 424-32.
8. Wu T, Chiriac L, Abraham S, et al. Excellent interobserver agreement on grading the extent of residual carcinoma after preoperative chemoradiation in esophageal and esophagogastric junction carcinoma: a reliable predictor for patient outcome. *Ann J Surg Pathol* 2007; 31: 58-64.
9. Pech O, Behrens A, May A, et al. Long-term results and risk factor analysis for recurrence after curative endoscopic therapy in 349 patients with high-grade intraepithelial neoplasia and mucosa adenocarcinoma in Barrett's oesophagus. *Gut* 2008; 57: 1200-6.
10. van Hagen P, Hulshof M, van Lanschot J, et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med* 2012; 366: 2074-84.



# INFECCIÓN POR *HELICOBACTER PYLORI*

Dr. Antonio Rollán Rodríguez

## Introducción

La infección por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) afecta al 50% de la población mundial y hasta 90% en algunos países en vías de desarrollo. Coloniza la superficie apical del epitelio gástrico, desencadenando una respuesta inflamatoria local (gastritis) y una respuesta inmune sistémica fácilmente evidenciable. Sin embargo, esta respuesta inmune no es capaz de eliminar la bacteria que, en la mayoría de los casos, persiste durante toda la vida del individuo.

## Epidemiología

La infección por *H. pylori* presenta una distribución bimodal, con frecuencias de 10-30% en países desarrollados y 70-90% en países en desarrollo. Esta diferencia está determinada por la incidencia de la infección en la infancia, que depende del nivel de saneamiento ambiental, hacinamiento y nivel socio-económico de la población.

La transmisión de *H. pylori* ocurre principalmente de persona a persona, por vía fecal-oral, oro-oral o gastro-oral. En Chile, la frecuencia poblacional alcanza el 73%, sin variaciones regionales relevantes, aunque parecen existir diferencias de acuerdo al nivel socio-económico.

La mayor parte de las personas infectadas permanecen asintomáticas, aunque todos desarrollan gastritis histológica. Menos del 10% desarrollará una úlcera péptica gastroduodenal (UGD) y menos del 1% un cáncer gástrico (CG). Los determinantes de una evolución tan diversa involucran factores bacterianos (cepas más agresivas) y factores del huésped (diversos factores genéticos), que determinan mayor respuesta inflamatoria y mayor riesgo de patologías relevantes. *H. pylori* se ha relacionado con patologías extra digestivas, como anemia ferropiva sin causa demostrada y trombocitopenia idiopática.

La infección pudiera tener algunos efectos benéficos en la infancia, como una reducción en la frecuencia de infecciones entéricas y de alergias. No se ha postulado un efecto benéfico derivado de la portación de *H. pylori* en la edad adulta.

## Patogenia

*H. pylori* es una bacteria gram (-), productora de ureasa, que metaboliza la urea a amonio y le permite sobrevivir en el ambiente ácido del estómago. Se adhiere a la superficie apical mediante moléculas que reconocen factores de adherencia presentes en la célula epitelial gástrica. No invade la mucosa y los efectos posteriores son debidos a la reacción del huésped. Su ubicación habitual es el antro proximal, aunque puede extenderse a todo el estómago e incluso a zonas de metaplasia gástrica en el bulbo duodenal.

*H. pylori* posee múltiples factores de virulencia. El gen *vacA*, presente en la mayoría de las cepas, codifica una citotoxina vacuolizante (VacA). Posee regiones variables (región señal (s) y la región media (m)), que se asocian a diferencias en la producción de la citotoxina. El gen *cagA* es parte de una región de 40kb del genoma de *H. pylori*, llamado “islot de patogenicidad” (PAI), que codifica diversos genes que modulan la respuesta inflamatoria local. La proteína CagA es “inyectada” al citoplasma de la célula epitelial, donde es fosforilada y se fija a una tirosin-fosfatasa que modula diversas funciones celulares, como la motilidad, proliferación y producción de citoquinas. El polimorfismo en las secuencias que codifican los residuos de tirosina de CagA se relaciona con las consecuencias clínicas de la infección y permite distinguir la cepa CagA(+) del este asiático, de la cepa CagA(+) occidental. La primera se asocia a una mayor respuesta inflamatoria y a una mayor frecuencia de lesiones premalignas gástricas.

La regulación de la respuesta inmune local a *H. pylori* es clave para determinar las consecuencias de la infección. La producción de interleuquina (IL)-8 y otras citoquinas contribuyen al reclutamiento de neutrófilos, la activación de macrófagos y la activación de linfocitos. La respuesta inmune celular asociada a *H. pylori* es predominantemente a expensas de linfocitos T helper de tipo 1 (Th1), que se asocia a activación de macrófagos y citotoxicidad. Estudios en animales demuestran que una respuesta inmune local Th2, asociada a una inactivación de macrófagos y a la producción de anticuerpos específicos de la clase IgA, puede determinar la desaparición de la infección. El paradigma Th1 (proinflamatorio)/Th2 (proregulatorio, asociado a inmunidad) ha sido cuestionado por la identificación de otras poblaciones de células T (Th17), con actividad proinflamatoria, que también participan en la generación de una respuesta inmune efectiva.

Polimorfismos genéticos del huésped, como la interleuquina (IL)-1B (alelo 511C/T), IL-1RN (alelo L/L) y el TNF-A (308G/A) se asocian a una respuesta inflamatoria más intensa y mayor riesgo de patología clínicamente significativa.

## Presentación clínica

La infección por *H. pylori* ocurre principalmente en la infancia y puede asociarse a dolor abdominal y náuseas, pero en la mayoría pasa desapercibida. La evolución posterior, caracterizada histológicamente por una gastritis persistente, es también asintomática en la mayoría de los casos y los síntomas dependen de la patología asociada.

## Úlcera péptica y *H. pylori*

La infección por *H. pylori* está presente en 75-95% de los casos de úlcera duodenal (UD) y en 60-80% de los casos de úlcera gástrica (UG). En Chile, se demostró la presencia de *H. pylori* en 88% de los pacientes con UD.

*H. pylori* puede inducir cambios en la secreción de ácido gástrico. Los pacientes con UD son frecuentemente hipersecretores. La mayor carga ácida duodenal favorece

la aparición de metaplasia gástrica duodenal, que puede ser colonizada por *H. pylori*, lo que podría explicar la aparición de la úlcera a ese nivel. Los sujetos con UG tienden a ser hiposecretores, lo que se asocia a una gastritis corporal extensa y atrofia gástrica.

La historia natural de la úlcera gastroduodenal (UGD) está marcada por una fuerte tendencia a la recurrencia (70% al año). La erradicación de *H. pylori* es tan efectiva como la terapia con antisecretores para lograr la cicatrización (> 95%), pero muchísimo más efectiva para evitar la recurrencia, que disminuye a < 5% luego de erradicar *H. pylori*. La erradicación de la infección es obligatoria en todo paciente con UGD, con o sin antiinflamatorios (AINEs) intercurrentes.

### Cáncer gástrico y *H. pylori*

La relación causal entre infección por *H. pylori* y CG fue reconocida por la IARC (International Agency for Research on Cancer) en 1994, al calificar la bacteria como carcinógeno de tipo I (definitivo). Dos metaanálisis muestran que los pacientes con serología positiva para *H. pylori* tienen un riesgo mayor que los no infectados de presentar un CG. La infección por *H. pylori* es un factor necesario (pero no suficiente) para explicar el desarrollo de CG, de modo que en ausencia de *H. pylori* virtualmente no existe CG (con la excepción del CG difuso hereditario, sumamente infrecuente).

El CG de tipo intestinal se desarrolla a través de etapas sucesivas, que comienzan con la gastritis asociada a *H. pylori* y continúa con la gastritis crónica atrófica, la metaplasia intestinal, la displasia y el CG. Múltiples otros factores ambientales modulan la carcinogénesis, lo que explica que la asociación entre infección por *H. pylori* y riesgo de CG sea significativa, pero modesta. *H. pylori* también se asocia al CG de tipo difuso, aunque el proceso carcinogénico en este caso no incluye la atrofia gástrica.

Varios metaanálisis muestran que la erradicación de *H. pylori* disminuye significativamente la frecuencia de CG, incluso en presencia de atrofia gástrica, metaplasia intestinal o displasia (con RR de 0,62 a 0,66 en el grupo erradicado). La erradicación de *H. pylori* en sujetos sin atrofia se asocia a una virtual desaparición del riesgo de CG.

La erradicación poblacional de *H. pylori* es probablemente costo-efectiva en la prevención primaria de CG en poblaciones de alto riesgo y ha sido recomendada en algunos consensos, pero no aplicada hasta el momento. Por ahora, existe acuerdo en recomendar la detección y erradicación de *H. pylori* en todo paciente sintomático sometido a endoscopia digestiva (tamizaje oportunista). Los pacientes sin atrofia gástrica tienen un riesgo residual virtualmente nulo, lo que permitiría excluir a estos sujetos de cualquier seguimiento posterior. Recientemente, en Japón se autorizó la cobertura de la erradicación de *H. pylori* en todos los sujetos con gastritis crónica, con la intención declarada de eliminar el CG de ese país en un lapso de 20 años. En Chile, la cobertura del plan AUGE permite implementar una conducta similar. En los pacientes con CG establecido, la erradicación de *H. pylori* no tiene ningún rol terapéutico, pero luego de un tratamiento quirúrgico (o endoscópico) con preservación gástrica, está indicada para disminuir el riesgo de tumor metacrónico.

La mucosa gástrica normalmente no contiene tejido linfoide, pero aparece luego de la infección por *H. pylori* en casi todos los casos. Antígenos de *H. pylori* activan

células T, que reclutan células plasmáticas y linfocitos B, los que se organizan formando folículos. Este tejido linfoide asociado a la mucosa (**mucosa-associated lymphoid tissue = MALT**) ocasionalmente puede dar origen a un linfoma, denominado linfoma MALT y, más recientemente, “linfoma de células B de zona marginal de tipo MALT” (ver capítulo correspondiente).

### **Dispepsia y *H. pylori***

Incluye a un conjunto de síntomas (dolor o malestar abdominal, plenitud precoz, flatulencia, distensión y náuseas) de localización predominantemente epigástrica. Constituye una causa muy frecuente de consulta en atención primaria y de gastroenterología. Cuando el estudio etiológico de un paciente con dispepsia, incluyendo una endoscopia digestiva alta, resulta negativo y se cumplen criterios clínicos definidos (Roma III), se plantea el diagnóstico de Dispepsia Funcional (DF). Publicaciones recientes (consenso de Toronto) sugieren que este diagnóstico debiera plantearse sólo si los síntomas persisten después de erradicar *H. pylori*. El efecto de la erradicación sobre los síntomas dispépticos es variable y los estudios publicados muestran resultados heterogéneos. Algunos metaanálisis demuestran que la erradicación de *H. pylori* se asocia a un beneficio sintomático respecto de placebo (10%; IC 95%: 6-14% y NNT=14). La American Gastroenterological Association (AGA) recomienda testear y tratar *H. pylori* (sin endoscopia) como la estrategia de elección para dispepsia no complicada en pacientes menores de 55 años, si la prevalencia poblacional de la infección es > 10%. En Chile, dado la alta prevalencia de CG, se ha fijado en 40 años el límite de edad para indicar una endoscopia (como lo establece el plan AUGÉ). El leve beneficio terapéutico con un tratamiento acotado (sólo 14 días) y el beneficio adicional de prevenir el CG justifican la erradicación de *H. pylori* en todos los pacientes con dispepsia, aunque es importante advertir al paciente que la probabilidad de alivio sintomático es relativamente baja (< 50%).

### **Antiinflamatorios (AINEs) y *H. pylori***

*H. pylori* y AINEs son los principales factores etiológicos de la UGD y frecuentemente coexisten. En pacientes que empiezan AINEs (crónicos), *H. pylori* aumenta el riesgo de lesiones endoscópicas en las primeras 8 semanas y la erradicación previa las previene. La importancia clínica de estas lesiones es discutible. Antes de iniciar un tratamiento crónico con AINEs probablemente sea beneficioso el detectar y erradicar *H. pylori*, especialmente si existe algún otro factor de riesgo concomitante (edad avanzada, sexo femenino, corticoides, coagulopatía). En usuarios crónicos de AINEs (más de 3-6 meses de uso), *H. pylori* no modifica el riesgo futuro de dispepsia ni UGD. En usuarios de aspirina<sup>®</sup> en mini dosis (75-100 mg), que han sangrado por UGD y que deben mantener el tratamiento, la erradicación de *H. pylori* es comparable al tratamiento de mantención con omeprazol en la prevención de nuevos episodios de hemorragia. En usuarios de AINEs en dosis terapéuticas, que han sangrado por UGD y que deben mantener el tratamiento, la erradicación de *H. pylori* es menos eficaz que la terapia con omeprazol en la prevención de nuevos episodios de hemorragia.

## RGE y *H. pylori*

Diversos estudios sugieren que la frecuencia de *H. pylori* en los pacientes con RGE es levemente menor que en la población de referencia (sin RGE). Esto es más evidente en poblaciones con alta prevalencia de *H. pylori*. Desde un punto de vista fisiopatológico, *H. pylori* potencia el efecto de los inhibidores de la bomba de protones (IBP) y es posible que la erradicación de *H. pylori* y la curación de la gastritis pudieran aumentar la secreción ácida gástrica. Esto ha llevado a plantear un “efecto protector” de *H. pylori* sobre el RGE y sus consecuencias más graves, como la esofagitis erosiva, el esófago de Barrett y el adenocarcinoma esofágico. La evidencia clínica es controversial y sugiere que, excepto en población asiática, no existe interacción clínica significativa entre RGE y *H. pylori*.

## Endoscopia Digestiva Alta (EDA) y *H. pylori*

Dado que no existen programas de pesquisa de *H. pylori* ni CG en población asintomática, la mayor parte de los casos se detectan durante una EDA indicada por síntomas digestivos. Existe cierta controversia respecto a si es procedente detectar *H. pylori* en pacientes con EDA normal. La mayor parte de ellos corresponden a RGE sin esofagitis, en los que la erradicación de *H. pylori* no tiene impacto clínico, o a DF en los que la erradicación está ampliamente recomendada. Dado que adicionalmente se reduce el riesgo de CG, debiera detectarse y tratarse *H. pylori* en todos los pacientes con indicación de EDA.

El diagnóstico de infección por *H. pylori* mediante la visión endoscópica ha motivado diversas publicaciones. El signo endoscópico más confiable (con endoscopios estándar) es la presencia de una fina nodulación regular, de distribución segmentaria en la unión corporo-antral (gastropatía nodular) y es mucho más frecuente en niños y adolescentes. En nuestro medio se ha denominado “gastritis folicular o linforeticular”, se atribuye a la presencia de folículos linfoides y se ha sugerido que pudiera aumentar el riesgo de linfoma MALT. Sin embargo, los folículos linfoides están presentes con frecuencia parecida en pacientes con y sin gastropatía nodular y el linfoma MALT es mucho más frecuente en adultos y se asocia característicamente a una nodularidad irregular, fácilmente diferenciable. La presencia de gastropatía nodular hace muy probable la presencia de *H. pylori* (alto VPP), pero su ausencia no permite descartarla (bajo VPN) y no justifica ninguna estrategia de seguimiento particular. Otros signos endoscópicos asociados a *H. pylori* incluyen mucus adherente, pólipos hiperplásticos, xantelasmas gástricos y ausencia de vénulas colectoras. Todos son signos endoscópicos de inflamación e inferir de ello la presencia de *H. pylori* es razonable ya que, en la práctica, la bacteria es la única etiología relevante de gastritis. Sin embargo, aun cuando endoscopistas entrenados, utilizando instrumentos de última tecnología, probablemente pueden alcanzar una certeza diagnóstica razonable en la detección de gastritis asociada a *H. pylori*, es improbable que alcancen la precisión del test de ureasa o la histología, que son lo suficientemente simples, baratos y reproducibles como para justificar su posición predominante (Tabla 1).

## Diagnóstico

Los test diagnósticos para *H. pylori* pueden dividirse entre aquellos que requieren EDA y biopsias (exámenes invasivos), que incluyen el test de ureasa rápido, el cultivo y la histología, y aquellos que no la requieren (exámenes no invasivos), incluyendo la detección de antígenos en deposiciones, la serología y el test de urea con carbono marcado ( $C^{13}$  o  $C^{14}$ ). Sus características principales se resumen en la Tabla 1.

**Tabla 1. Test diagnósticos en infección por *H. pylori***

Test	Sens/Espec (%)	Ventajas	Requisitos/ problemas	Utilidad principal
Ureasa rápido (Clo-Test®) (Hepy-Test®)	> 90/> 90	Bajo costo, rapidez, disponibilidad	Requiere EDA. No antibióticos (4 sem) ni omeprazol (2 sem). Sangre disminuye sensibilidad	Diagnóstico (inicial y post erradicación) en pacientes con indicación de EDA
Histología	> 90/> 90	Disponibilidad	Requiere EDA. No antibióticos (4 sem) ni omeprazol (2 sem). Puede requerir tinciones especiales. Costo mayor. Operador dependiente	Diagnóstico en pacientes con úlcera gástrica (tomar biopsias antrales). Test confirmatorio post test de ureasa. No disponibilidad de test de ureasa
Cultivo	50-100/100	Alta especificidad. Permite evaluar susceptibilidad a antibióticos. Tipificación de cepas	Rendimiento variable, baja disponibilidad. Costo	Orienta la elección de esquema antibiótico luego de fracaso terapéutico
Serología	80-90/80-90	No invasivo, bajo costo, rapidez, no influido por omeprazol o antibióticos	No asegura infección activa. Test comerciales poco confiables en poblaciones distintas a las originales	Estudios epidemiológicos. Diagnóstico en niños
Test espiratorios ( $C^{13}$ o $C^{14}$ )	> 90/> 90	No invasivo, reproducible	No antibióticos ni omeprazol en mes previo. $C^{14}$ no en niños ni embarazadas. $C^{13}$ requiere comida de prueba	Diagnóstico inicial no invasivo. Confirmar erradicación (4-6 semanas post-tratamiento)
Antígeno en deposiciones	> 90/> 90	No invasivo, simple	No antibióticos (4 sem) ni omeprazol (2 sem)	Diagnóstico inicial no invasivo. Confirmar erradicación (4-6 semanas post-tratamiento)

## Tratamiento infección por *H. pylori*

### Indicaciones de tratamiento

En general se requiere confirmar la infección antes de indicar el tratamiento, pero pacientes con UGD confirmada, sin historia de AINEs, en poblaciones de alta frecuencia, pudieran ser erradicados sin confirmación.

Las indicaciones aceptadas de erradicación de *H. pylori* son las siguientes:

- Test diagnóstico positivo para *H. pylori*, en cualquier circunstancia, lo que incluye todos los escenarios clínicos.
- UGD, activa o cicatrizada, con o sin complicaciones, con o sin AINEs intercurrentes.
- Linfoma MALT gástrico o duodenal (terapia única en MALT de bajo grado, con compromiso superficial de la pared del estómago).
- Adenocarcinoma gástrico sometido a gastrectomía parcial o resección endoscópica.
- Antecedentes familiares de cáncer gástrico.
- Púrpura trombocitopénico idiopático (PTI), con *H. pylori* (+).
- Anemia ferropriva sin causa clara (especialmente en niños), con *H. pylori* (+).
- Demostración de atrofia gástrica y/o metaplasia intestinal en una biopsia gástrica.
- Dispepsia no investigada (sin endoscopia) y *H. pylori* (+).
- Dispepsia con EDA normal y *H. pylori* (+).
- Previo a iniciar terapia crónica con AINEs.
- Terapia prolongada con IBP.

### Esquemas antibióticos recomendados

No existe una terapia que logre erradicación en 100% de los casos. La terapia empírica (sin conocer la susceptibilidad antibiótica de la cepa involucrada) es el enfrentamiento inicial recomendado, por la baja disponibilidad del cultivo y estudios de resistencia a antibióticos, aunque una terapia guiada por la sensibilidad antibiótica es más efectiva. Para enfermedades infecciosas comunes (neumonía neumocócica, infección urinaria por *E. coli* o gonorrea) el estándar habitual es una tasa de efectividad > 95%. Aunque lo lógico sería utilizar un criterio similar para *H. pylori*, en la práctica se considera aceptable una tasa de erradicación  $\geq 90\%$  (en análisis por protocolo, es decir, considerando los pacientes que completan el tratamiento:) o  $\geq 80\%$  (en análisis por intención de tratar, es decir, aquellos que empezaron la terapia). Existe acuerdo en que terapias con eficacia < 80% (por protocolo) no debieran ser utilizadas, aunque los esquemas actualmente en uso con frecuencia se encuentran por debajo de este nivel. Las terapias actuales de primera línea más recomendadas, en orden de preferencia, incluyen las siguientes:

- *Terapia Concomitante (TC)*: IBP dosis estándar (DE) c/12 h + amoxicilina 1 g c/12 h + claritromicina 500 mg c/12 h + tinidazol/metronidazol 500 mg c/12 h días por 14 días.
- *Terapia Cuádruple con Bismuto (TCB)*: Bismuto (subcitrato 240 mg o subsalicilato 531 mg) c/6 h + IBP DE c/12 h + tetraciclina 500 mg c/6 h + metronidazol 500 mg c/8 h por 14 días.

- *Terapia Híbrida (TH)*: IBP DE c/12 h + amoxicilina 1g c/12 h por 7 días y luego IBP DE c/12 h + amoxicilina 1 g c/12 h + claritromicina 500 mg c/12 h + metronidazol 500 mg c/12 h días por 7 días.
- *Terapia Triple con Levofloxacino (TTL)*: IBP DE c/12 h + levofloxacino 250-500 mg c/12 h + amoxicilina 1 g c/12 h por 14 días.
- *Terapia Triple Estándar (TTE)*: IBP DE c/12 h + claritromicina 500 mg c/12 h + amoxicilina 1 g c/12 h por 14 días.
- *Terapia Secuencial (TS)*: IBP DE c/12 h + amoxicilina 1 g c/12 h por 5 días y luego IBP DE + claritromicina 500 mg c/12 h + tinidazol/metronidazol 500 mg c/12 h por 5 días.

La limitada disponibilidad local de bismuto y tetraciclina, la compleja dosificación y la ausencia de información local respecto a su eficacia, hacen difícil recomendar a la TCB como primera elección en Chile, pero es el esquema que acumula más información respecto a efectividad. La TC es el esquema de elección en la mayoría de los pacientes. En una serie reciente de 34 pacientes, se obtuvo una tasa de erradicación de 91% (Rollán A. Datos no publicados). La TH, algo más compleja, pudiera ser más efectiva que la TC en presencia de resistencia dual (a claritromicina y metronidazol).

La eficacia de la TTE, el esquema más usado en los últimos 15 años, ha disminuido gradual y progresivamente, fluctuando actualmente entre 60 y 85% en diferentes regiones del mundo. Los últimos datos publicados en nuestro país muestran una tasa de erradicación de 86 y 85%, es decir, por debajo del nivel recomendado. Consensos recientes sugieren utilizar la TTE sólo si la cepa es sensible a claritromicina, si la tasa poblacional de resistencia a claritromicina es  $\leq 15\%$  (Maasricht V, 2016) o si la eficacia local de la terapia es  $\geq 90\%$ . El uso previo de macrólidos (por cualquier causa), debe hacer sospechar resistencia a claritromicina. La TS, después de resultados iniciales auspiciosos en Italia, no ha demostrado superioridad sobre la TTE en otras regiones.

La eficacia de la TTL depende de la tasa de resistencia a fluoroquinolonas, que parece ser elevada en nuestro medio (*vide infra*) y tiene un perfil de riesgo algo mayor que otros antibióticos, de modo que no se recomienda como terapia de primera línea.

Dado la alta resistencia a metronidazol en Chile y Latinoamérica (Tabla 2), se recomienda utilizar metronidazol siempre asociado a 2 antibióticos o bismuto (TCB o TC).

**Tabla 2. Resistencia de *H. pylori* a antibióticos en Latinoamérica**

	Resistencia en LA % (IC 95%)	Resistencia en Chile % (IC 95%)
Amoxicilina	4 (2-8)	2 (0-5)
Claritromicina	12 (9-16)	9 (2-21)
Metronidazol	53 (46-60)	31 (16-49)
Fluoroquinolonas	15 (6-28)	-
Tetraciclina	6 (2-14)	14 (0-45)
Furazolidona	3 (0-9)	-
Claritro-Metro (R. dual)	10 (5-12)	7 (4-12)

Modificado de Camargo MC. Am J Gastroenterol 2014; 109: 485-95.



No existen diferencias demostradas entre los IBP disponibles.

La tasa de erradicación es menor en fumadores y pacientes dispépticos en comparación con no fumadores y pacientes con UGD.

En alérgicos a penicilina, puede utilizarse TCB, TC (sustituyendo la amoxicilina por tetraciclina o furazolidona) o TTL (en pacientes sin contacto previo con quinolonas).

No es necesario prolongar la terapia con antiseoretos más allá del tratamiento antibiótico (14 días), ni siquiera cuando el paciente es portador de una UGD activa, para no elevar innecesariamente el costo del tratamiento.

Dado la importancia epidemiológica de registrar la efectividad de los esquemas empleados, la erradicación debiera confirmarse siempre que sea posible, al menos 4-6 semanas después de completado el tratamiento. Durante este período el paciente no debe recibir antibióticos ni IBP. Los test de elección para confirmar erradicación son el test espiratorio con C<sup>13</sup> o C<sup>14</sup> o antígeno de *H. pylori* en deposiciones.

### **Resistencia de *H. pylori* a antibióticos**

La información respecto a resistencia de *H. pylori* a antibióticos en Chile es escasa y es posible que existan diferencias geográficas o socio-económicas significativas. Una reciente revisión sistemática en Latinoamérica (LA) (Camargo, 2014) recogió 59 artículos publicados entre 1988 y 2011, sólo 5 de ellos en Chile. Los resultados se resumen en la Tabla 2. La resistencia a amoxicilina es muy baja, en concordancia con lo observado en la mayor parte del mundo, validando su inclusión en esquemas empíricos de primera línea. La resistencia a claritromicina (9% en Chile) está asociada a un intervalo de confianza que incluye el límite que sugiere evitar su uso empírico. La resistencia a fluoroquinolonas en LA es mayor que la reportada para Europa (14%) o Asia (12%), tal vez relacionado con su creciente utilización para tratar infecciones urinarias, respiratorias o entéricas. No hay datos publicados en Chile al respecto, aunque, junto con Venezuela y Argentina son los países que muestran al más alto consumo regional de quinolonas per cápita. Esto justifica la recomendación de evitar su uso en primera línea e indagar exhaustivamente sobre uso previo, antes de indicarla en segunda o tercera línea.

### **Terapias de segunda línea**

Frente a un fracaso del tratamiento inicial, la conducta recomendada es la siguiente:

- Re-evaluar la indicación de erradicación. Si la indicación era “epidemiológica” (disminuir el riesgo futuro de CG en un sujeto con riesgo promedio), es razonable discutir con el paciente el costo-beneficio de insistir en la erradicación.
- Nunca repetir la misma terapia, ni aun cuando la duración inicial haya sido sub-óptima (menos de 14 días).
- Confirmar el esquema de tratamiento inicial empleado, la duración y la adherencia. Interrogar por exposición previa a macrólidos y fluoroquinolonas.
- Amoxicilina puede repetirse, metronidazol sólo en TC o TCB. Nunca repetir claritromicina o quinolonas.
- Si la terapia inicial fue inapropiada (sólo un antibiótico o duración menor de 7 días) retratar con TC o TCB.

- Si la terapia inicial fue TTE: retratar con TCB, TC substituida (reemplazando la claritromicina por tetraciclina o furazolidona) o TTL (si no hay exposición previa a quinolonas).
- Utilizar doble dosis de IBP (equivalente a 40 mg de omeprazol) cada 12 h.

En caso de un segundo fracaso terapéutico, debiera evaluarse la resistencia anti-biótica de la cepa involucrada. La aparición de test diagnósticos genético-moleculares, que no requieren cultivo previo, debiera aumentar la disponibilidad de este recurso. Iniciativas de vigilancia epidemiológica, locales o regionales, permitirían precisar la evolución de la resistencia a los diferentes antibióticos y ayudaría a diseñar esquemas terapéuticos más efectivos.

El uso de 2-3 antibióticos por 2 semanas se asocia a molestias digestivas en 20-60% de los casos, incluyendo diarrea, dolor abdominal, náuseas y mal gusto en la boca. Generalmente predominan en los primeros tres días de terapia. Advertir previamente al paciente es necesario para asegurar la adherencia a la terapia. Complicaciones más graves incluyen alergia o infección por *Clostridium difficile*, que son infrecuentes.

El uso de probióticos, específicamente *Lactobacilos* y *Bifidobacterias*, ha sido evaluado como coadyuvante a la terapia con antibióticos. Diversos metaanálisis muestran que mejoran entre < 5 y 15% la tasa de erradicación y disminuyen entre 11 y 23% la frecuencia de efectos colaterales, especialmente diarrea. La heterogeneidad de las preparaciones y formas de administración impide recomendaciones precisas, pero probablemente están indicados en pacientes con historia de diarrea asociada a antibióticos o marcada intolerancia a medicamentos (frecuente en DF) o luego de un fracaso terapéutico por diarrea o intolerancia digestiva. Deben administrarse junto con las comidas, 2-4 horas después de la dosis de antibióticos (los *Lactobacilos* son sensibles a los mismos) y mantenerse por 1-3 semanas luego de completada la terapia.

## Recurrencia post-tratamiento

La recurrencia incluye recrudescencia (reaparición de la misma cepa de *H. pylori*) y reinfección (infección por una cepa diferente). La primera se concentra en el primer año post-tratamiento, comprende la mayoría de los casos y es significativamente mayor en países con alta frecuencia poblacional. La reinfección tardía es rara, pero también es mayor en países con alta frecuencia, aunque la información disponible es escasa. En Chile, un estudio mostró 13% de reaparición de *H. pylori* a 3 años, 10% en el primer año y sólo 3% en los dos años posteriores. Un metaanálisis que incluyó 10 estudios en países desarrollados (3.014 pacientes, seguidos por 24-60 meses) y 7 estudios de países en desarrollo (2.071 pacientes seguidos por 12-60 meses) calculó una tasa de recurrencia anual de 1,45% y 12% respectivamente. No está claro si se justifica el seguimiento de pacientes asintomáticos luego de una erradicación efectiva, aunque probablemente sea adecuado si la indicación de erradicación fue la prevención secundaria de CG o el tratamiento de un linfoma MALT.

## Referencias

1. Ferreccio C, Rollán A, Harris P, et al. Gastric cancer is related to early *Helicobacter pylori* infection in a high-prevalence country. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16: 662-7.
2. Fuccio L, Zagari R, Eusebi L, et al. Meta-analysis: can *Helicobacter pylori* eradication treatment reduce the risk for gastric cancer? *Ann Intern Med* 2009; 151: 121-8.
3. Greenberg E, Anderson G, Morgan D, et al. 14-day triple, 5-day concomitant, and 10-day sequential therapies for *Helicobacter pylori* infection in seven Latin American sites: a randomised trial. *Lancet* 2011; 378: 507-14.
4. Fock K, Talley N, Moayyedi P, et al. Asia-Pacific consensus guidelines on gastric cancer prevention. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23: 351-65.
5. Niv Y, Hazazi R. *Helicobacter pylori* recurrence in developed and developing countries: meta-analysis of 13C-urea breath test follow-up after eradication. *Helicobacter* 2008; 13: 56-61.
6. Chey W, Leontiadis G, Howden C, Moss S. ACG Clinical Guideline: Treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 2017; 112: 212-39.
7. Camargo M, García A, Riquelme A, et al. The problem of *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics: a systematic review in Latin America. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 485-95.
8. Rollán A, Arab J, Camargo M, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection in Latin America: a Delphi technique-based consensus. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 10969-83.
9. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut* 2017; 66: 6-30.
10. Fallone C, Chiba N, van Zanten S, et al. The Toronto Consensus for the treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults. *Gastroenterology* 2016; 151: 51-69.

---

# ÚLCERA PÉPTICA

---

Dr. Arnoldo Riquelme Pérez

## Introducción

La úlcera péptica (UP) es una enfermedad de gran relevancia epidemiológica que compromete el tracto gastrointestinal, principalmente el estómago y duodeno proximal. Su incidencia ha decrecido desde la última mitad del siglo XX, por una disminución de las tasas de infección por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) y por el aumento del uso de inhibidores de la bomba de protones (IBP); aunque sigue afectando a numerosas personas en todo el mundo, por el incremento del uso de anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs) asociado al envejecimiento de la población. En Chile la infección por *H. pylori* presenta una prevalencia de 74,6% en estudio poblacional. Sin embargo, la erradicación de *H. pylori* en pacientes sintomáticos ha presentado una reducción de la frecuencia de infección por *H. pylori* al 49% en endoscopias en el período 2015-2016. Por otro lado, el manejo de la UP no complicada y erradicación de *H. pylori*, mejoraron con el acceso de la población a esquemas de erradicación debido a la inclusión de la patología al grupo de enfermedades con cobertura por Garantía Explícita de Salud (GES) y la creación de la guía clínica el año 2013. Sin embargo, el manejo de la UP complicada con hemorragia digestiva alta o perforación y la profilaxis secundaria para evitar su recurrencia, siguen siendo un desafío para el clínico.

## Definiciones

La UP o gastroduodenal se define como una solución de continuidad de la mucosa de más de 3-5 mm de diámetro mayor, que alcanza en profundidad hasta la submucosa, pudiendo extenderse a todo el espesor del órgano; que cicatriza por reparación de las tunicas subyacentes a la mucosa y por regeneración atípica de ésta, con retracción (cicatriz). Una erosión (Tabla 1), en cambio, es una pérdida focal de tejido que compromete sólo la mucosa y que cura rápidamente por re-epitelización (sin cicatriz).

La UP es inducida mayoritariamente por infección de *H. pylori* o por daño secundario al consumo de AINEs y que luego persiste por la acción ácida péptica del jugo gástrico.

La úlcera gástrica (UG), usualmente es menor de 1 cm en diámetro, pero ocasionalmente puede alcanzar de 3 a 6 cm (úlcera gigante). Sus límites están bruscamente demarcados, con una base de necrosis eosinofílica rodeada de fibrosis. Las úlceras gástricas (UGs) pueden corresponder a lesiones malignas, por lo que siempre deben ser biopsiadas y requieren un control endoscópico que asegure su curación a los 2-3 meses posterior al diagnóstico. Las UGs benignas se encuentran mayoritariamente distal a la unión entre el antro y la mucosa secretora de ácido. Son raras en el fondo gástrico.

La úlcera duodenal (UD) ocurre mayoritariamente en la primera porción del duodeno (> 95%), en 90% se localizan a 3 cm del píloro. Son histológicamente similares a UGs. Las úlceras duodenales (UDs) malignas son extremadamente raras por lo que

**Tabla 1. Diferencias entre úlcera y erosión**

	<b>Úlcera</b>	<b>Erosión</b>
Definición	Solución de continuidad que alcanza hasta la submucosa	Solución de continuidad limitada a la mucosa
Etiología	Multifactorial: <i>H. pylori</i> y AINES, estrés (sepsis, quemaduras, cirugía)	Multifactorial: AINES <i>H. pylori</i> , Estrés (sepsis, quemaduras, cirugía)
Clínica	Dolor abdominal (síndrome ulceroso), hemorragia, perforación	Generalmente asintomática, dolor abdominal (?), hemorragia (si existe factor asociado)
Riesgos asociados (complicaciones)	Hemorragia (ruptura de vaso sanguíneo de calibre significativo) Perforación (compromiso transmural) Estenosis (por cicatrización)	Generalmente ninguno. Anemización por hemorragia persistente (cuando se asocia a sepsis, quemaduras, postoperatorio o coagulopatía)
Aspecto endoscópico	Generalmente única, con profundidad perceptible, > 3-5 mm de diámetro	Generalmente múltiples, superficiales, planas, 1-3 mm
Evolución	Cicatrización por segunda intención, con retracción (cicatriz)	Curación rápida en días, por re-epitelización (sin cicatriz)
Tratamiento	Erradicación <i>H. pylori</i> Suspensión AINES Antisecretores	Ninguno Tratamiento condición asociada Antisecretores Erradicación <i>H. pylori</i> (?)

no deben ser biopsiadas de manera rutinaria y tampoco requieren control endoscópico, pero sí se benefician de un control no invasivo de la erradicación de *H. pylori* mediante test de aire espirado o búsqueda de antígeno de *H. pylori* en deposiciones (Tabla 2).

## Epidemiología

Aproximadamente 500.000 nuevos casos y 4 millones de recurrencias de UP ocurren en Estados Unidos (EE. UU.) cada año y el 10% de los individuos en países occidentales desarrollarán una UP en algún momento de sus vidas. En 70% de los pacientes se presenta entre los 25 y 64 años. Se estiman 15.000 muertes por año a consecuencia de UP complicada. Los costos directos e indirectos de la enfermedad son estimados en alrededor de 10 billones de dólares anuales.

En Chile, contamos con información obtenida de un programa de pesquisa de cáncer gástrico en una población de alto riesgo, siendo evaluados con endoscopia digestiva alta 5.725 pacientes sintomáticos, de los cuales 83,6% presentó hallazgos endoscópicos benignos; 9,2% UG, 4,8% UD y 1,69% patología maligna. En 78,7% el test de ureasa fue positivo; en presencia de UG 81,5% y en UD 88,8%. Estos resultados son dinámicos y en estudio reciente de Latorre y cols. se encontró una reducción en el porcentaje de infección por *H. pylori* en mayores de 40 años entre el 2015-2016, reportando el 49%, por lo que la prevalencia de esta infección está

**Tabla 2. Diferencias entre úlcera gástrica y úlcera duodenal**

	<b>Gástrica</b>	<b>Duodenal</b>
Epidemiología	> Frecuencia en mujeres mayores	> Frecuencia en hombres jóvenes
Etiopatogenia	<i>H. pylori</i> (60-80%) AINEs (25%)	<i>H. pylori</i> (90-95%) AINEs (5%)
Presentación clínica	Síndrome ulceroso Baja de peso Anorexia	Síndrome ulceroso Vómito de retención
Complicaciones	Hemorragia digestiva	Hemorragia digestiva Perforación Estenosis
Estudio diagnóstico	Endoscopia digestiva alta Detección <i>H. pylori</i> Siempre biopsias de la úlcera (histología) y diferir si se trata de un paciente cursando hemorragia digestiva alta	Endoscopia digestiva alta Detección <i>H. pylori</i>
Diagnóstico diferencial	Adenocarcinoma Linfoma	Linfoma (raro) Crohn duodenal (muy raro)
Seguimiento	Control endoscópico de cicatrización 8-12 semanas post-tratamiento Biopsias de la úlcera o cicatriz (histología)  Protocolo Sydney en pacientes < 40 años con antecedentes familiares de cáncer gástrico de primer grado y en todo > 40 años Seguimiento endoscópico dependiendo de clasificación OLGA/OLGIM entre 1 y 5 años	Control clínico Control de erradicación por método no invasivo si es < 40 años y sin antecedentes familiares de cáncer gástrico de primer grado  Protocolo Sydney en pacientes < 40 años con antecedentes familiares de cáncer gástrico de primer grado y en todo > 40 años Seguimiento endoscópico dependiendo de clasificación OLGA/OLGIM entre 1 y 5 años
Tratamiento	Erradicación <i>H. pylori</i> Suspensión AINEs Antisecretores Mantención de IBP en casos de úlcera péptica gástrica asociada a uso de AINEs y ácido acetilsalicílico mientras el paciente lo use	Erradicación <i>H. pylori</i> Suspensión AINEs Antisecretores

decreciendo de manera muy marcada, teniendo en consideración que su prevalencia en países desarrollados es de 30%.

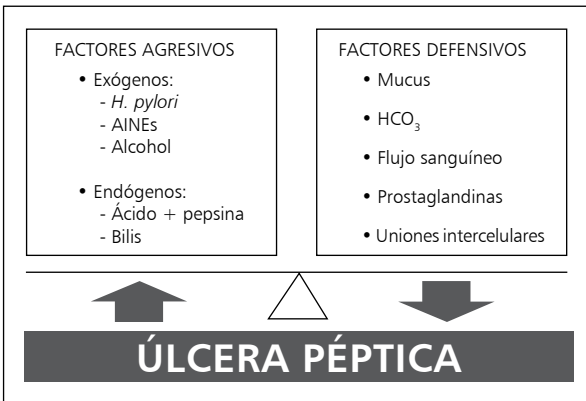
### Fisiopatología

El denominador común final en la producción de una UP es la digestión ácido péptica de la mucosa. De ahí la vigencia del antiguo refrán de Schwartz: “no ácido,

no úlcera”, lo que se demuestra en el hecho de que la UP se ubica exclusivamente en las vecindades de la mucosa productora de ácido y que la supresión ácida se asocia casi invariablemente a una rápida cicatrización de la úlcera (aunque recurra rápidamente al suspender la terapia). Es importante tener en claro que el ácido gástrico contribuye a la persistencia del daño de la mucosa, no a su generación. Además, la mayoría de las personas secretan ácido y menos del 10% desarrollan úlcera. Clásicamente se ha considerado la úlcera como el resultado de un desbalance entre factores agresivos, que dañan la mucosa y factores defensivos, que tienden a protegerla o a estimular su regeneración. Las UD<sub>s</sub> parecen depender más bien de un aumento en los factores agresivos, mientras que las UG<sub>s</sub> dependen de la disminución de los factores defensivos (Figura 1). Factores agresivos exógenos, tales como *H. pylori*, AINEs, alcohol y endógenos, como es el caso de la exposición a bilis, ácido y pepsina, pueden alterar las líneas de defensa, seguido de difusión retrógrada de hidrogeniones y subsecuente daño de la mucosa. Aunque las anomalías de la mucosa están consistentemente presentes en la infección por *H. pylori* (gastritis crónica activa), y uso de AINEs (inhibición de prostaglandinas), una úlcera con manifestación clínica se desarrolla sólo en un pequeño número de pacientes. Los factores defensivos, tales como mucus, flujo sanguíneo mucoso, uniones intercelulares estrechas y restitución celular y epitelial, parecen prevenir el desarrollo de úlceras. Otros factores patogénicos a considerar son: altos niveles de secreción ácida, bajos niveles de secreción de bicarbonato de sodio, metaplasia gástrica y exposición al tabaco.

### Etiología

Las causas más comunes de UP (Tabla 3) son la infección por *H. pylori*, consumo de AINEs y uso asociado de otros fármacos como anticoagulantes y corticoides. Causas menos comunes son el estrés fisiológico intenso (paciente crítico, gran quemado, trauma, sepsis o cirugía mayor), estados hipersecretorios (síndrome Zollinger-Ellison), neoplasias (carcinoma gástrico, linfomas), infecciones (virus del *Herpes simplex* tipo 1 o HVS-1, Citomegalovirus) y enfermedades inflamatorias ( enfermedad de Crohn).



**Figura 1.** Fisiopatología de la úlcera péptica.

Tabla 3. Causas de úlcera péptica

Causas	Comentarios
<b>Comunes</b>	
Infección por <i>H. pylori</i>	60-95%
AINES	5-20% Asociado a factores de riesgo (ver Tabla 4)
Otros fármacos	Anticoagulantes, corticoides, bifosfonatos, cloruro de potasio, agentes quimioterapéuticos (El: fluoracilo iv)
<b>Menos comunes</b>	
Estrés (vascular)	Paciente crítico, sepsis, gran quemado, politraumatizado, cirugía mayor
Neoplasias	Adenocarcinoma gástrico, linfomas
Estados hipersecretorios (Zollinger-Ellison, mastocitosis sistémica, hiperplasia antral de células-G, síndrome de antro retenido y leucemias basofílicas)	Múltiples úlceras (Esofágo, estómago, duodeno y yeyuno)
Infecciosas	<i>Herpes simplex</i> 1 (HVS-1), Citomegalovirus
Inflamatorias	Enfermedad de Crohn

### a) *Helicobacter pylori*

Hace más de 20 años que los australianos Marshall y Warren (Nobel en Fisiología y Medicina de 2005) aislaron y cultivaron en mucosa gástrica humana una bacteria espiralada gram negativa, microaerofílica, conocida actualmente como *H. pylori*. Demostraron su papel en la gastritis crónica activa y en la UP. Este conocimiento generó una revolución paradigmática en el entendimiento y tratamiento de las patologías gástricas y duodenales, tanto benignas como malignas.

Se ha determinado un mayor riesgo de desarrollar UP en infección por *H. pylori*, identificándose en 90-95% de las UD y en 60-80% de las UGs. Sin embargo, sólo 10% de la población infectada por *H. pylori* en Chile desarrollará una UP, de modo que la mayor parte de los infectados nunca desarrollará una úlcera. Esto depende probablemente de la interacción de factores dependientes de la bacteria (existen cepas “ulcerogénicas”) y del huésped (edad de infección, tipo de respuesta inmune local y efecto de la infección sobre la secreción de ácido). Los mecanismos exactos por los que *H. pylori* se asocia a UP son desconocidos, pero no dependen de un daño directo, dado que se trata de un agente no invasivo. Altera la regulación de la secreción ácida, al aumentar la secreción antral de gastrina y disminuir la de somatostatina. Otros mecanismos potencialmente involucrados son el tipo de respuesta inmune de la mucosa gástrica. Es posible obtener una rápida cicatrización de la UD al erradicar la bacteria, aún sin inhibir concomitantemente la secreción ácida, lo que demuestra su papel patogénico, con la ventaja adicional de disminuir en forma muy significativa el riesgo de recurrencia. Para más detalles revisar el capítulo Infección por *H. pylori*, ya que existe evidencia reciente del aumento de resistencia a claritromicina y el be-



**Tabla 4. Factores de riesgo asociados a úlceras por AINES**

Definitivos	Posibles
UP previa Complicación gastrointestinal previa inducida por AINES Edad avanzada Uso concomitante de corticoides y/o anticoagulantes Altas dosis o combinación de AINES, incluyendo bajas dosis de ácido acetilsalicílico (AAS) Comorbilidades Uso de etanol Predisposición genética: polimorfismo citocromo p450 2C9	Infección por <i>H. pylori</i> Tabaquismo

neficio del uso de cuadriterapias, con o sin bismuto, por sobre el esquema estándar de triterapia por 14 días.

#### **b) AINES**

Son los responsables de la mayoría de las UPs no causada por *H. pylori*. Los usuarios de AINES desarrollan en 10% UD y hasta en 15% UG. Los factores de riesgo asociados a su desarrollo incluyen edad avanzada, historia previa de hemorragia digestiva, el uso asociado de más de un tipo de AINES, el uso concomitante de anticoagulantes y corticoides (Tabla 4). Recientemente se ha determinado que ciertos polimorfismos de la vía del citocromo P450 2C9 metabolizan varios tipos de AINES (diclofenaco, ibuprofeno, naproxeno, piroxicam y celecoxib), y predisponen genéticamente el desarrollo UP y mayor riesgo de sangrado. En cuanto al riesgo de complicaciones de UP, el período inicial de uso podría estar asociado a un mayor riesgo, posiblemente explicado por adaptación gástrica. Sin embargo, recientes estudios de cohorte y metaanálisis indican que el riesgo permanece constante en el tiempo durante la exposición a AINES. Después de la discontinuación de AINES el riesgo de complicaciones declina rápidamente, sin embargo, comienza a incrementarse 2 meses antes de retornar al basal. Recientemente, se ha demostrado que los pacientes con uso crónico de AINES y/o ácido acetilsalicílico (AAS) que han tenido una hemorragia por UP, se benefician del uso combinado de erradicación de *H. pylori* y uso continuo de inhibidores de bomba de protones.

#### **c) Ácido acetilsalicílico (AAS)**

Es el AINE más comúnmente asociado a pacientes con complicaciones ulcerosas. El uso de sólo 30 mg de AAS es capaz de suprimir la síntesis de prostaglandinas en la mucosa gástrica. El uso de bajas dosis incrementa en 2 a 3 tres veces el riesgo de complicaciones. Un reciente metaanálisis de 66.000 sujetos de estudios controlados randomizados, usando AAS *versus* placebo o no tratamiento, determinó el 68% de riesgo relativo (RR) y que a 28 meses, uno de cada 106 pacientes con consumo crónico de AAS, presenta lesiones pépticas sintomáticas como evento adverso (95% IC, 82-140).

**d) AINEs y anticoagulantes**

En pacientes expuestos o no expuestos a AINEs, el uso de anticoagulantes incrementa el riesgo de sangrado de úlceras preexistentes debido a sus propiedades anti-hemostáticas. Los AINEs son prescritos en usuarios de anticoagulantes en alrededor de 13% de sujetos de edad avanzada. El riesgo de UP incrementa importantemente (RR 12,7; 95% IC: 6,3-25,7), y a 12 meses uno de cada 40 pacientes presenta lesiones pépticas sintomáticas. Los anticoagulantes por sí solos incrementan también el riesgo (RR 4,3; 95% IC: 2,6-7,2) y a 12 meses, uno de cada 147 pacientes presenta lesiones pépticas sintomáticas.

**e) AINEs y corticoides**

Uno de cada siete sujetos de edad avanzada usa AINEs y corticoides. Estos pacientes tienen un incremento de riesgo de complicaciones (RR 14,6; 95% IC: 6,7-32,0) y a doce meses, uno de cada 13 pacientes presenta una complicación. Aunque el uso de corticoides por sí solo no incrementa el riesgo (*Odds ratio* 1,1; 95% IC, 0,5-2,1).

**Presentación clínica**

El rango de hallazgos clínicos va desde UP silente con hemorragia digestiva o perforación, a los típicos síntomas de dispepsia y dolor epigástrico (síndrome ulceroso). En la clásica clínica de UP, el dolor puede ocurrir 2 a 3 horas después de las comidas, se exacerba por el ayuno y mejora con alimentos o antiácidos. En la UP no complicada, el examen físico tiende a ser normal. En la UP complicada incluye hematemesis y/o melena, vómitos asociados a obstrucción del vaciamiento gástrico, o abdomen agudo con perforación.

**Diagnóstico**

Existen varias opciones de estudio y manejo para los pacientes que presentan síntomas sugerentes de UP. Estas incluyen terapia empírica con antisecretores, terapia empírica para erradicar *H. pylori* con o sin estudio diagnóstico (no invasivo) previo y endoscopia digestiva alta (EDA) con detección de *H. pylori* y terapia subsiguiente. Diversas simulaciones computacionales sugieren que una terapia empírica con antisecretores o antibióticos es más costo-efectiva cuando no existen signos de alarma asociados. Sin embargo, la alta frecuencia de cáncer gástrico en Chile, la baja disponibilidad de métodos no invasivos para detectar *H. pylori* y el alto costo relativo de una terapia antibiótica efectiva, hacen que la confirmación diagnóstica sea la estrategia más comúnmente escogida.

La EDA es el procedimiento de elección para confirmar el diagnóstico y debiera realizarse en prácticamente todos los casos. Su sensibilidad y especificidad superan el 95%. El estudio radiográfico con bario de esófago, estómago y duodeno (Rx EED) es menos sensible y específico. Su principal desventaja es que no permite obtener muestras para histología y/o detección de *H. pylori*, por lo que ha sido reemplazada por la EDA en el estudio de un paciente con síndrome ulceroso.

Cuando la EDA confirma la presencia de UP no es necesario realizar otros exámenes, tales como ecotomografía o tomografía computada (TC) de abdomen. Ellos, al igual que la determinación de la secreción de ácido gástrico, no entregan datos de utilidad clínica.

La gastrinemia está indicada sólo cuando existen elementos clínicos para sospechar gastrinoma: úlcera post-bulbar, úlceras múltiples, diarrea asociada, úlcera refractaria o recurrente a pesar de erradicación de *H. pylori* y suspensión de AINEs, pliegues gástricos gigantes y neoplasia endocrina asociada.

Siempre que se demuestra una UP es necesario buscar la presencia concomitante de *H. pylori*, lo que puede realizarse mediante diferentes técnicas, siendo la más empleada el test de ureasa rápido en una muestra de mucosa antral obtenida durante la EDA. En caso que el paciente sea menor de 40 años con antecedentes familiares directos de cáncer gástrico o mayores de 40 años sin otros antecedentes, se recomienda tomar biopsias gástricas diferidas siguiendo el protocolo de *Sydney* ya que la vigilancia de los pacientes con UG dependerá de la clasificación de OLGA/OLGIM, de acuerdo a las recomendaciones del protocolo ACHED. Si bien es cierto que las UG tienen mayor riesgo de desarrollo de cáncer gástrico, en comparación con las UD, debido a que se producen en el contexto de atrofia gástrica, la recomendación actual consiste en establecer el seguimiento en base a la clasificación de OLGA/OLGIM, graduando el seguimiento en base a la presencia o ausencia de lesiones premalignas gástricas como atrofia y metaplasia intestinal gástrica y confirmar que *H. pylori* siga erradicado pese a que la reinfección es baja.

## Complicaciones

### a) Hemorragia

Es la complicación más frecuente de la UP (10%), puede ser lenta y oculta por hemorragia del tejido granulatorio, o violenta e incluso fulminante por la rotura de una arteria de la submucosa o de las tunicas subyacentes, corroída por el jugo gástrico (diabrosis).

### b) Perforación

En algunos casos el proceso necrotizante puede atravesar toda la pared del órgano y comprometer estructuras vecinas. Si la UP está ubicada en la pared anterior del estómago o duodeno, puede perforarse a la cavidad peritoneal, produciendo peritonitis (química y luego purulenta). Si está ubicada en la cara posterior, puede perforarse al páncreas, provocando dolor intenso, o a la transcavidad de los epiplones produciendo peritonitis localizada y/o colecciones.

### c) Obstrucción

La extensión de la cicatriz puede determinar retracción y distorsión de la pared y condicionar obstrucción a nivel del píloro, menos frecuentemente del cardias o de la porción media del estómago.

#### d) *Carcinoma*

Se ha observado una frecuencia levemente mayor de desarrollo de carcinoma en el borde de las úlceras gástricas; esto no ocurre en las duodenales. Por esta razón, se recomienda en el seguimiento de las UG, tomar biopsias del borde de la úlcera y/o de la cicatriz, de manera localizada y además, tomar de manera diferida las biopsias por protocolo *Sydney* para establecer la necesidad de seguimiento. En el caso de tratarse de un cáncer gástrico incipiente, se puede realizar una resección endoscópica y de tratarse de un cáncer avanzado, el manejo será quirúrgico asociado a tratamiento oncológico médico correspondiente de acuerdo a su etapificación.

### Manejo

El tratamiento actual de la UP es la erradicación del *H. pylori*, siempre que sea posible. Históricamente, el reposo en cama, uso de leche, y dieta blanda fueron indicados para la UP. Cambios en la dieta actualmente no son aconsejados. Las únicas medidas generales recomendadas son discontinuar el tabaco, alcohol y uso de AINEs. Aunque ciertos alimentos, tales como comidas picantes y salsas, quizás incrementan los síntomas dispépticos de los pacientes, ellos no causan la enfermedad ulcerosa, ni tampoco interfieren con su curación.

#### a) *Erradicación del Helicobacter pylori*

Es la única medida terapéutica que modifica la historia natural de la enfermedad. La tasa de recurrencia de UP ha disminuido desde 90% al año hasta 1 a 2% después de su erradicación. El esquema más empleado incluye un IBP (omeprazol, lansoprazol, rabeprazol o esomeprazol) asociado a dos antibióticos (terapia triple). Los antibióticos más utilizados son amoxicilina, claritromicina, metronidazol y furazolidona. El metronidazol no es generalmente aconsejable en nuestro medio, dado a la alta frecuencia de resistencia *in vitro*. La efectividad de los diversos esquemas fluctúa entre 75 y 95%. Recientemente apareció un inhibidor de la bomba de potasio, llamado vonoprazan, que tiene 400 veces más potencia inhibitoria de la secreción ácida y que ha demostrado un aumento de 10% absoluto en la tasa de erradicación de la infección por *H. pylori*, respecto al uso de IBP.

La recomendación de la duración de la terapia para erradicación es de 14 días. En Chile un estudio controlado randomizado de pacientes con dispepsia no ulcerosa o UP, tratados con omeprazol 20 mg c/12 h, amoxicilina 1g c/12 h y claritromicina 500 mg c/12 h por 7 (OAC7) o 14 días (OAC14), demostró en 131 pacientes, una tasa de erradicación a 6 semanas post-tratamiento de 78,3% (7 días) y 85,5% (14 días) sin diferencias significativas, con una tasa de efectos adversos similares en ambos grupos. En un seguimiento a largo plazo (42 meses), este mismo grupo presentó una tasa de reinfección de 13,3 y 19% en OAC7 y OAC14, respectivamente. Recientemente, un estudio multicéntrico realizado en Latinoamérica, comparó en más de 1.000 sujetos el esquema tri-asociado por 14 días, el secuencial por 10 días, además del esquema concomitante por 5 días (lansoprazol, amoxicilina, claritromicina y metronidazol). La tasa de erradicación del esquema tri-asociado fue superior en 5,6% al esquema

secuencial (82,2% *versus* 76,5%) por lo que se recomienda terapia tri-asociada y por un tiempo prolongado.

Los antisecretores deben incluirse en el tratamiento inicial ya que mejoran la efectividad de los antibióticos, se asocian a una respuesta sintomática más rápida y probablemente aceleran la velocidad de cicatrización de la úlcera. Permiten tratar, además, condiciones asociadas frecuentes, como la esofagitis por enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), cuya respuesta a la erradicación es poco consistente. No está indicado prolongar la terapia con antisecretores más allá de las 2 semanas, excepto en los siguientes casos: UP asociada a AINEs, especialmente si no es posible suspenderlos, esofagitis erosiva asociada (mantener por 4-8 semanas), UP recurrente a pesar de erradicación de *H. pylori* y/o suspensión de AINEs y gastrinoma (sin opción quirúrgica). Para más detalles remitirse al capítulo sobre *H. pylori*. Existe una preocupación en pacientes y médicos respecto a la seguridad del uso prolongado de IBP y recientemente, la Asociación Americana de Gastroenterología, publicó unas guías en donde se refiere al perfil de seguridad de los IBPs, y en el caso de pacientes con UP relacionada con AINEs, se recomienda su uso continuo en la medida que el paciente siga consumiendo AINEs, y no recomiendan el uso de suplementos de calcio, vitamina B12 ni magnesio en usuarios de IBP.

### **b) Terapia endoscópica**

La confirmación endoscópica de la cicatrización de la úlcera es recomendable realizarla en todas las UGs, después de 2 a 3 meses post-tratamiento, lo que permite realizar biopsias para confirmar benignidad y erradicación de *H. pylori*. No se considera en el control de UD tratada y asintomática. Para más detalles se recomienda revisar el capítulo de Hemorragia Digestiva Alta (HDA).

### **c) Cirugía**

Está indicada frente al desarrollo de complicaciones no manejables médicamente y/o endoscópicamente. En agudo, la HDA masiva que no es posible controlar endoscópicamente, es necesario resolverla de urgencia mediante cirugía clásica, resecaando la úlcera y reparando la pared si es gástrica o realizando hemostasia mediante puntos si es duodenal. En el caso de la perforación, es posible el aseo peritoneal y la reparación de la lesión mediante cirugía laparoscópica o clásica. La cirugía de emergencia por úlcera péptica perforada es común y con una mortalidad perioperatoria de 10-25%. El manejo no quirúrgico se ha explorado en un estudio aleatorizado pequeño con sobrevida de 73% en menores de 70 años de edad. La adherencia a un protocolo perioperatorio de manejo de la sepsis tiene impacto en la sobrevida de los pacientes y se recomienda su implementación en hospitales de alta complejidad con equipos de manejo multidisciplinario. No hay diferencias entre cirugía abierta vs laparoscópica, pero la selección de los pacientes sigue siendo un desafío para los cirujanos. Finalmente, la erradicación de la infección por *H. pylori* tiene impacto a corto y a un año plazo en la recurrencia de la úlcera en postoperados por lo que debe ser parte del protocolo de manejo estándar.

El síndrome pilórico que condiciona obstrucción al vaciamiento gástrico por secuelas de enfermedad péptica, requiere en algunas oportunidades de antrectomía o gastrectomía subtotal que en la actualidad pueden ser abordadas por vía laparoscópica.

## Referencias

1. Latorre G, Jiménez M, Robles C, et al. Aumento de detección de lesiones gástricas premalignas mediante protocolo Sydney en comparación con biopsias no protocolizadas. *Gastroenterol latinoam* 2016; 27: 207-14.
2. Søreide K, Thorsen K, Søreide A. Strategies to improve the outcome of emergency surgery for perforated peptic ulcer. *Br J Surg* 2014; 101: e51-e64.
3. Fallone C, Chiba N, van Zanten S, et al. The Toronto Consensus for the treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults. *Gastroenterology* 2016; 151: 51-69.
4. Camargo M, García A, Riquelme A, et al. The problem of *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics: a systematic review in Latin America. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 485-95.
5. El Ouali S, Barkun A, Martel M, Maggio D. Timing of rebleeding in high-risk peptic ulcer bleeding after successful hemostasis: A systematic review. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2014; 28: 543-8.
6. Corral J, Mera R, Dye C, Morgan D. *Helicobacter pylori* recurrence after eradication in Latin America: Implications for gastric cancer prevention. *World J Gastrointest Oncol* 2017; 9: 184-93.
7. Maruyama M, Tanaka N, Kubota D, et al. Vonoprazan-based regimen is more useful than ppi-based one as first-line *Helicobacter pylori* eradication: a randomized controlled trial. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2017; 2017: 4385161.
8. Riquelme A, Soza A, Pedreros C, et al. Optimal length of triple therapy for *H. pylori* eradication in a population with high prevalence of infection in Chile. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 2967-72.
9. Greenberg E, Anderson G, Morgan D, et al. 14-day triple, 5-day concomitant, and 10-day sequential therapies for *Helicobacter pylori* infection in seven Latin American sites: a randomised trial. *Lancet* 2011; 378: 507-14.
10. Freedberg D, Kim L, Yang Y. The risks and benefits of long-term use of proton pump inhibitors: expert review and best practice advice from the American Gastroenterological Association. *Gastroenterology* 2017; 152: 706-15.

---

# CÁNCER GÁSTRICO

---

*Dr. Fernando Fluxá García y Cristian Cruz Urrutia*

## Introducción

El cáncer gástrico (CG) corresponde a uno de los tumores malignos más comunes en todo el mundo, y si bien su incidencia a nivel mundial ha disminuido significativamente en las últimas décadas, el número total de nuevos casos por año está aumentando, debido principalmente al envejecimiento de la población.

Esta patología tiene una variación geográfica muy importante con altas tasas de prevalencia en países de Asia Oriental como Japón, Singapur y algunas regiones de América Latina, entre los cuales destaca Costa Rica y Chile.

En Chile, los tumores malignos son la segunda causa de muerte después de las enfermedades cardiovasculares y el CG la primera causa de muerte por tumores malignos en la población general, siendo además, la primera causa de muerte por cáncer entre los hombres y la tercera causa de muerte entre las mujeres. La tasa de mortalidad ha presentado una leve disminución, de 19,6 el año 2000 a 18,7 por 100.000 habitantes el año 2011, y en términos absolutos, fallecen alrededor de 3.237 personas (2.146 hombres y 1.091 mujeres) al año en Chile.

Al igual que en el resto del mundo, en Chile este cáncer tiene un predominio en el sexo masculino con una relación hombre/mujer de 2:1. Los grupos de edad más afectados son la séptima y octava década de la vida, con edad promedio de 65 años. La tasa según edad en mujeres, es dos veces menor que la de los hombres. En ambos géneros la edad de inicio de la mortalidad es en torno a los 40 años.

Un hecho importante en cuanto a los cambios epidemiológicos del cáncer gástrico en los últimos años es el aumento explosivo en la incidencia de cáncer proximal, “cardial” y la disminución del cáncer gástrico distal (cuerpo y antro). Las explicaciones a este fenómeno son discutidas, proponiéndose que el carcinoma cardinal correspondería a una entidad diferente de la del resto de la población, compartiendo rasgos demográficos y patológicos con el esófago de Barrett y el adenocarcinoma esofágico. De este modo el incremento del cáncer gástrico cardinal estaría en relación con el aumento de la obesidad a nivel mundial y del incremento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico crónico patológico.

Desde un punto de vista histológico, la gran mayoría, sobre el 90%, corresponde a adenocarcinoma.

Según la clasificación de Lauren, se describen dos subtipos histológicos; el tipo *intestinal* y el tipo *difuso*, presentando diferencias biológicas que son diferentes en cuanto a epidemiología, etiología, patogénesis y comportamiento. El CG de tipo *intestinal*, se caracteriza por la formación de estructuras glandulares tubulares y presenta una mayor relación con factores ambientales como son la dieta y la infección crónica por *Helicobacter pylori*, presentando una declinación en su incidencia en las últimas décadas. La investigación en los últimos años se ha centrado a conocer y entender cómo se desarrolla el CG, especialmente el tipo intestinal, en donde similar a lo que ocurre con el cáncer de colon, existe una secuencia escalonada de mucosa normal-adenoma-displasia y finalmente cáncer.

Distinto sería el CG de tipo *difuso*, que si bien no se conoce muy bien estas asociaciones y secuencia descrita, sí se sabe que tiene una mayor prevalencia en la población joven, es de peor pronóstico y que a diferencia del tipo intestinal, su incidencia se ha mantenido estable las últimas décadas.

El pronóstico de esta enfermedad se relaciona directamente con su estadio al momento de su diagnóstico, siendo este un punto fundamental en nuestro país, ya que a diferencia de otras naciones como Japón, donde la pesquisa del CG en etapas tempranas es de 50-70%, en Chile alrededor del 90% de los casos corresponden a cáncer avanzado y la mitad de los pacientes al momento del diagnóstico presentan metástasis ganglionares. Por ello Chile tiene el gran desafío de aumentar el diagnóstico en etapas tempranas y así mejorar el pronóstico de la enfermedad.

Es de esta forma, que el cáncer gástrico en Chile corresponde a una de las patologías más relevantes y que se requiere de un global conocimiento para poder optar a estrategias de prevención primaria y así lograr un impacto a nivel poblacional.

## **Factores ambientales**

### ***Dieta***

Se ha sugerido en distintos estudios que el consumo de sal y alimentos en conservas aumentan el riesgo de CG. En 2007, la sal y los alimentos salados fueron clasificados como probables factores de riesgo para el CG. Además, se ha descrito un potencial efecto sinérgico de la sal y la infección por *H. pylori*.

Las dietas altas en frituras, carnes procesadas (salchichas, tocino, jamón, carne ahumada) se han asociado con un mayor riesgo de CG en varios estudios epidemiológicos. Existe actualmente una amplia evidencia que el consumo de frutas y hortalizas es probablemente un factor protector contra el CG. Dieta baja en cítricos muestran una asociación fuerte con el CG.

Diversos estudios han mostrado también un factor protector el consumo de fibra, sin diferencias en el tipo y fuente.

### ***Tabaco***

Un metaanálisis con 42 estudios estima que el tabaco aumenta el riesgo de CG en aproximadamente 1,53 veces, siendo mayor en los hombres.

### ***Obesidad***

El exceso de peso corporal se asocia con un mayor riesgo de CG.

### ***Exposiciones laborales***

Hay algunas pruebas de que las ocupaciones en la minería de carbón y estaño, procesamiento de metales, particularmente el acero y el hierro se asocian a un mayor riesgo de CG; sin embargo, la evidencia no ha sido del todo consistente.

### ***Alcohol***

No existe evidencia que demuestre de manera consistente una asociación entre el consumo de alcohol y el riesgo de CG. En cambio, un estudio europeo sugirió que la ingesta diaria de vino podría ser protectora.



**Nivel socioeconómico**

Se ha evidenciado una diferencia en cuanto a la localización del CG. Por un lado, el riesgo de CG distal es dos veces mayor en poblaciones con nivel socioeconómico bajo. Por el contrario, los CG proximales se han asociado con un mayor nivel socioeconómico.

**AINES**

El uso regular de AINES se ha asociado inversamente con el riesgo de adenocarcinoma gástrico distal y pareciera haber una interacción entre el uso de AINE y la infección de *H. pylori*

**Virus Epstein-Barr**

Se estima que 5 a 10% de los CG en todo el mundo están asociados con EBV, con una presentación clínica patológica característica: mayor predominio masculino, ubicación cardial o en remanente gástrico postquirúrgico, importante infiltración linfocítica, menor frecuencia de metástasis a ganglios linfáticos, mayor porcentaje del tipo difuso de la clasificación de Lauren y en algunas series, un pronóstico más favorable.

**Condiciones mórbidas predisponentes****Gastritis atrófica**

Es un trastorno autoinmune que se caracteriza por una atrofia progresiva del epitelio glandular con pérdida de células parietales y células principales. La pérdida de las glándulas exocrinas de la mucosa gástrica genera hipoclorhidria y un aumento secundario del pH gástrico, lo cual permite la colonización microbiana y la nitrosación que es genotóxica. Además, existe una pérdida de células endocrinas, que normalmente secretan factores de crecimiento epidérmico que ayudan a la regeneración del tejido gástrico dañado.

Se describen dos formas, la más común es la multifocal asociada a infección por *H. pylori*, con o sin metaplasia intestinal. La otra forma es la corporal, asociada a anticuerpos antiparietales y anti factor intrínseco, se localiza en fondo y cuerpo y se asocia a anemia perniciosa.

La gastritis atrófica y otras afecciones que causan atrofia gástrica están asociadas con un mayor riesgo de adenocarcinoma gástrico cardial y no cardial, siendo variable la magnitud del riesgo en la literatura, con estimaciones entre 3 y 18 veces. A mayor severidad de esta, mayor riesgo de malignidad.

Según el tipo de gastritis, el riesgo aumentado de CG es menor para la corporal que en la atrofia relacionada con *H. pylori*, probablemente por un menor compromiso inflamatorio de la mucosa.

**Metaplasia intestinal**

Corresponde a un cambio potencialmente reversible de una célula completamente diferenciada a otro tipo celular secundario a estímulos ambientales. La forma más común de metaplasia en el estómago es el tipo intestinal y se genera como resultado de la infección por *H. pylori*, el reflujo biliar o puede ser inducido experimentalmente

por irradiación. La metaplasia intestinal es más frecuente en los países con mayor incidencia de carcinoma y los datos de estudios, en seres humanos, también proporcionan apoyo para el concepto de metaplasia intestinal como una lesión precursora de CG tipo intestinal. En estudio sueco del año 2015, que incluyó más de 400 mil pacientes, se estimó que aproximadamente 1 de cada 39 pacientes con metaplasia intestinal desarrollaría CG intestinal en 20 años. Por otra parte, el cáncer tipo difuso no tiene una incidencia aumentada de metaplasia intestinal.

### ***Displasia gástrica***

Es el siguiente paso en el proceso de progresión de la enfermedad precancerosa. Las displasias se clasifican en bajo grado o de alto grado, según el grado de atipia nuclear y desorganización arquitectónica. Las tasas de progresión a carcinoma invasivo de displasia de bajo grado son del 0 al 23%. Las tasas para la displasia de alto grado son de 60 al 85%. La mayoría de los pacientes con displasia de alto grado de la mucosa gástrica ya tienen o van a desarrollar cáncer. En gastrectomizados por CG, entre 20 a 40% tienen displasia asociada.

### ***Esófago de Barrett***

La importancia clínica radica en que estos pacientes tienen 30 a 125 más riesgo de desarrollar un adenocarcinoma cuando se comparan con la población general, estimándose un riesgo del 0,25% anual en la población general y de 4 a 8% anual en pacientes portadores de Barrett con displasia de alto grado.

### ***Anemia perniciosa***

Secuela de gastritis atrófica crónica autoinmune dirigida contra las células parietales gástricas y se asocia con un mayor riesgo de CG de tipo intestinal, reportándose un aumento de riesgo de 2 a 6 veces, dependiendo del tiempo de duración de la enfermedad y del lugar geográfico. La anemia perniciosa también se asocia con un aumento del riesgo de tumores carcinoides gástricos, presumiblemente debido a la prolongada aclorhidria resultante de la pérdida de células parietales y la hipergastrinemia compensatoria.

### ***Gastrectomía subtotal***

El CG del muñón es una entidad claramente establecida y corresponde a la aparición de un cáncer en el remanente gástrico después de una gastrectomía subtotal, cuya causa sería la regurgitación de bilis y jugo pancreático (que es mayor después de una gastrectomía tipo Billroth II). La frecuencia de carcinoma en el remanente gástrico va de 0,8 a 8,9%. El riesgo de CG en estos casos, parece aumentar a los 15 a 20 años después de la cirugía inicial, por lo que la vigilancia endoscópica se recomienda a partir de este período y no antes, aunque es discutido el real beneficio de realizar una vigilancia endoscópica. Si se considera realizar, se deben tomar múltiples biopsias de la anastomosis y del remanente gástrico.

### ***Adenomas gástricos***

Son proyecciones polipoideas de epitelio glandular neoplásico, de predominio antral y tamaño variable. En general, todo adenoma gástrico tiene la potencialidad

de malignizarse, siendo los factores de mayor riesgo las lesiones mayores de 2 cm, con depresión central, ulceradas y con patrón vellosa. Siempre se debe reseca toda la lesión y evaluar sistemáticamente la mucosa gástrica; si no se logra la resección completa, debe realizarse una nueva endoscopia en 6 meses y si se reseca toda la lesión, la endoscopia se repite un año después; si esta última endoscopia es negativa se continúa la vigilancia endoscópica cada 3-5 años.

### ***Enfermedad de Ménétrier***

Entidad clínica poco frecuente que se caracteriza por un engrosamiento de los pliegues gástricos, secundario a una hiperplasia de las células mucosas foveolares, frecuentemente asociada con pérdida de proteínas entéricas e hipoalbuminemia. Su etiología es desconocida. Se ha asociado a mayor riesgo de CG, pero la magnitud de este riesgo es incierto y oscila entre 10-15%. Hasta el momento no hay un tratamiento establecido para esta enfermedad. En aquellos pacientes infectados por *H. pylori* se recomienda su erradicación, con lo cual puede lograrse el control de los síntomas. El manejo quirúrgico se prefiere en los individuos con pérdida no controlable de proteínas, sangrado y con enfermedad localizada cerca del cardias o con displasia, ya que además, se elimina el riesgo de malignización.

Actualmente no existen pruebas claras de que el uso a largo plazo de inhibidores de la bomba de protones (IBP) pueda causar o acelerar la progresión de atrofia de cuerpos gástricos o de metaplasia intestinal. Los pacientes que reciben tratamiento de mantenimiento con IBP pueden tener una posibilidad mayor de presentar hiperplasia de células simil enterocromafines difusa (simple) o lineal/micronodular (focal). Sin embargo, la importancia clínica de este resultado es actualmente incierta.

### ***Factores hereditarios***

Los factores hereditarios han sido ampliamente estudiados en el CG. Se ha determinado que el cáncer gástrico hereditario difuso (CGHD) que corresponde a una forma hereditaria de CG, de tipo difuso, invasivo, que se caracteriza por tener una presentación tardía y es de mal pronóstico.

Este tipo se ha asociado a mutaciones del gen E-cadherina (CDH1) que codifica proteínas relacionadas con la adhesión y comunicación intercelular. Se hereda en un patrón autosómico dominante, con alta penetrancia. A este se suma la asociación a otras mutaciones potenciales como en CTNNA1 (el gen para Alfa-catenina), BRCA2 (el gen asociado con el cáncer hereditario de mama y el cáncer de ovario), STK11 (Gen asociado con el síndrome de Peutz-Jeghers), SDHB, PRSS1, ATM, MSR1 y PALB2.

El riesgo acumulativo de por vida para el CG de tipo difuso avanzado es de 70% para varones y 56% para las mujeres a la edad de 80 años. La edad promedio de inicio de CGHD es de 38 años, con una variación entre los 14 y 82 años.

Los CG que se desarrollan en estos individuos son a menudo multifocales e histológicamente se presentan como carcinoma en anillo de sello.

Además, los portadores de estas mutaciones tienen también un alto riesgo de desarrollar cáncer de mama, predominantemente de tipo lobulillar, comenzando el riesgo

antes de los 30 años. Actualmente existe la posibilidad de realizar estudio genético en individuos con sospecha clínica de CG hereditario, con el objetivo de entregar un adecuado consejo genético a los descendientes, que incluye, en casos seleccionados, la indicación de gastrectomía total profiláctica.

En los pacientes en que se demuestra una mutación germinal de CDH1, se recomienda la gastrectomía total profiláctica, entre los 20 y 30 años de edad. Frente a pacientes que rechazan este manejo, la única alternativa es la vigilancia endoscópica con biopsias aleatorias, de bajo rendimiento diagnóstico ya que este tipo de cáncer se caracteriza por presentar células en anillo de sello, que se ubican por debajo de un epitelio de superficie intacta y sólo se hacen visibles en etapas más avanzadas de la enfermedad.

## Presentación clínica

El CG en sus etapas tempranas frecuentemente es asintomático, por lo cual su detección fuera de un programa de *screening* es poco usual.

En etapas tempranas hasta 80% de los pacientes no presentan síntomas, describiéndose en 20% síntomas inespecíficos como anorexia, náuseas y en menor medida pérdida de peso, siendo de esta manera síntomas inespecíficos que muchas veces no motivan a una consulta precoz y oportuna a los pacientes.

En etapas más avanzadas se observa dolor abdominal tipo urente y acidez persistente asociado a pérdida de peso, que por lo general resulta de una ingesta calórica insuficiente en lugar de un catabolismo acelerado y puede ser atribuible a la anorexia, náuseas, saciedad temprana, y/o disfagia. Cuando está presente, el dolor abdominal tiende a ser epigástrico, vago y leve en etapas tempranas, pero más grave y persistente a medida que avanza la enfermedad.

La hemorragia gastrointestinal oculta, con o sin anemia por déficit de hierro, no es infrecuente, mientras que la hemorragia manifiesta (melena o hematemesis) se observa en menos del 20% de los casos.

La disfagia es un síntoma común en pacientes con cánceres avanzados que surgen en el estómago proximal o en la unión esofagogástrica. También pueden presentarse con clínica de obstrucción en los casos de un tumor distal avanzado.

En el examen físico la presencia de una masa abdominal palpable indica que la patología se encuentra en una etapa avanzada, siendo este un elemento de mal pronóstico.

Los pacientes también pueden presentar signos o síntomas de enfermedad metastásica a distancia. Las metástasis más frecuentes son hacia el hígado, ganglios linfáticos no regionales o distantes, y al peritoneo. Menos comúnmente, pulmón ovarios, hueso y sistema nervioso central.

Dentro de los hallazgos en el examen físico se deben buscar signos de diseminación linfática, destacando la presencia de la adenopatía supraclavicular izquierda (nódulo de Virchow-Troisier), la adenopatía periumbilical (nódulo Sister Mary Josep) y la adenopatía axilar izquierda (nódulo de Irish).

La diseminación peritoneal se puede expresar clínicamente como ascitis, puede presentarse con un aumento de tamaño ovárico, generalmente bilateral (tumor de

Krukenberg) o al tacto rectal se puede palpar una masa en el fondo de saco de Douglas (tabique rectal de Blumer).

Una masa palpable del hígado puede indicar metástasis, aunque la enfermedad metastásica en el hígado es a menudo multifocal o difusa. La afección hepática suele asociarse a elevación de las fosfatasa alcalinas, llegando a presentar ictericia o insuficiencia hepática en etapas terminales de la enfermedad.

En raras ocasiones se pueden manifestar clínicamente elementos paraneoplásicos como la queratosis seborreica difusa (signo de Leser-Trelat), acantosis *nigricans*, anemia hemolítica microangiopática, nefropatía membranosa, estados hipercoagulables (síndrome de Trousseau) y la poliarteritis nodosa.

Finalmente se describe un síndrome de pseudoacalasia como resultado del compromiso del plexo de Auerbach por la extensión local del tumor, siendo así el CG proximal un diagnóstico diferencial para los pacientes de edad avanzada con acalasia.

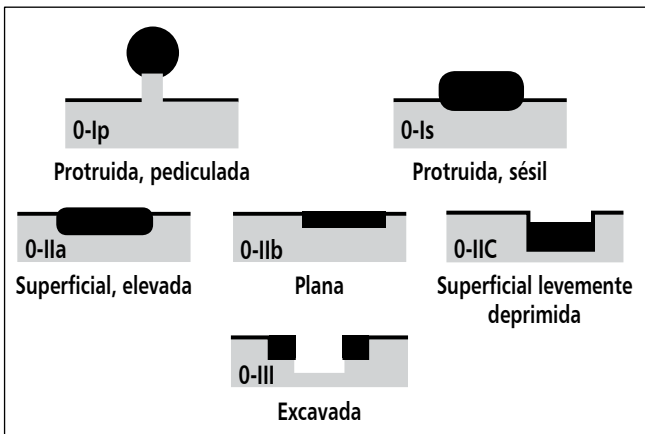
## Clasificación

El CG puede ser clasificado como incipiente y como CG avanzado.

El cáncer gástrico incipiente (CGI), se define como una neoplasia limitada a la mucosa y submucosa, independiente del compromiso linfático ganglionar.

La clasificación de París intenta explorar la utilidad y relevancia clínica de la clasificación japonesa de las neoplasias incipientes del tubo digestivo. Este consenso permitió estructurar una clasificación unificada entre Asia y el mundo occidental. De esta manera se define la clasificación macroscópica del CGI (Figura 1).

La importancia es que el pronóstico de este tipo de cáncer es muy favorable con tasas de sobrevida total a cinco años de 97,1% y de sobrevida libre de enfermedad de 100% a 5 años.



**Figura 1.** Clasificación de París del cáncer gástrico incipiente.

El CG avanzado es aquel que compromete la capa muscular propia o capas más profundas. Kajitani define a aquellos tumores que no sobrepasan la capa muscular como tipo intermedio, con un mejor pronóstico que el tipo avanzado.

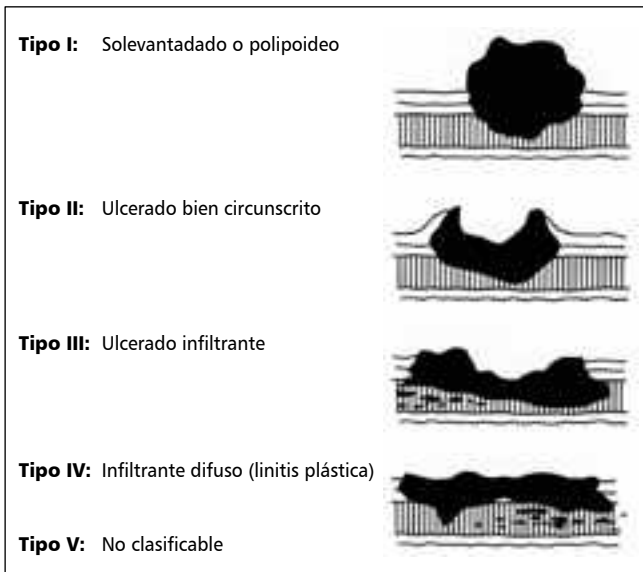
En CG avanzado sigue vigente la clasificación de Borrmann (1926), en que se reconocen cuatro tipos de tumor a la visión macroscópica. Posteriormente se agrega el tipo Borrmann V a aquel tumor que no se corresponde a ninguna de las categorías descritas en la clasificación original (Figura 2).

Esta clasificación macroscópica, al igual que la clasificación de las lesiones incipientes, tiene la virtud de correlacionarse con el comportamiento biológico y con el pronóstico de cada una de ellas.

### Diagnóstico

Sin duda el mejor método diagnóstico para el CG es la endoscopia digestiva alta, ya que permite obtener un diagnóstico tisular y la localización anatómica del tumor primario de mejor manera que otros métodos. Si bien es un método invasivo y costoso, su sensibilidad y especificidad para diagnosticar una variedad de lesiones gástricas supera a otros métodos no invasivos como los estudios radiológicos con bario.

Durante la endoscopia, cualquier lesión gástrica de aspecto sospechoso debe ser biopsiada. La toma de 1 muestra simple tiene 70% de sensibilidad para diagnosticar un CG, aumentando la sensibilidad a medida que aumentan el número de muestras, llegando a > 98% con la toma de 7 muestras.



**Figura 2.** Clasificación de Borrmann para el cáncer gástrico avanzado.

Una forma particular de CG avanzado se denomina “linitis plástica”, puede ser de difícil diagnóstico endoscópico, ya que estos tumores tienden a infiltrarse en la submucosa y muscularis propia, por lo cual las biopsias de la mucosa superficial pueden ser falsamente negativas y donde sólo la falta de distensión gástrica y cierto engrosamiento de los pliegues son los hallazgos que deben hacer sospechar este diagnóstico.

La obtención de muestras por cepillado y su estudio citológico aumenta la sensibilidad de las biopsias individuales, pero es discutido el mejoramiento del rendimiento cuando se obtienen múltiples muestras por biopsia. En este contexto, el cepillado sería razonable plantearlo en pacientes en que el sangrado asociado a la toma de biopsias es motivo de preocupación para el endoscopista, siendo razonable cepillar la base de la úlcera, ya que el riesgo de sangrado de esta técnica es insignificante.

Durante las últimas décadas se han desarrollado nuevas tecnologías que mejoran más aún el diagnóstico endoscópico del CG como es la Endoscopia de alta definición, la magnificación óptica y la cromoendoscopia electrónica (NBI, FICE o I-SCAN), permitiendo caracterizar mejor las lesiones. A estas tecnologías se suman el uso de premedicación endoluminal con el objetivo de remover el moco adherido a la mucosa y disolver burbujas de saliva, disminuyendo así la necesidad de lavado y acortando el tiempo de examen. En Chile, es posible el uso de simeticona al 4% (40-120 mg) más N-acetilcisteína (400 mg) en 100 ml de agua, 20-30 min antes del procedimiento. Además, se recomienda usar durante el procedimiento N-acetilcisteína o ácido acético al 1,5% y se hace hincapié a la importancia de lograr una distensión gástrica completa, para explorar toda la superficie luminal.

Durante los últimos años han surgido nuevas tecnologías como es la endomicroscopia láser confocal, también llamada biopsia óptica, tecnología que da imágenes de muy alta resolución, a través de sonda de fibra óptica que se pasan por el canal de trabajo del endoscopio, logrando imágenes con resolución de 1 a 2 micras, en un campo de visión de 500 a 700 micras y así, se logra la visualización *in situ* de la arquitectura microscópica de los tejidos, permitiendo su evaluación y diagnóstico histopatológico inmediato dentro del procedimiento endoscópico.

Otros métodos diagnósticos son los estudios radiológicos donde se debe mencionar el estudio de doble contraste con bario el cual permite incluso identificar CG tempranos con radiólogos entrenados en el tema. Sin embargo, los estudios con bario presentan falsos negativos en hasta 50% de los casos, inconveniente particular para las etapas tempranas de la patología, en que la sensibilidad del examen puede ser tan baja como 14%. El estudio con bario puede ser superior a la endoscopia en pacientes con linitis plástica, en que se evidencia una disminución de la distensibilidad gástrica, mientras que la apariencia endoscópica puede ser relativamente normal.

La tomografía axial computada (TAC) es un método diagnóstico de bajo rendimiento en las lesiones tempranas, siendo generalmente incapaz de pesquisarlas. En los cánceres avanzados, las lesiones de 2 o más centímetros son fáciles de identificar con una adecuada distensión gástrica (agua o aire). Los tumores infiltrativos son más evidentes ya que presentan un engrosamiento parietal que con el medio de contraste se incrementa su densidad.

## Tamizaje y prevención

Las dos principales modalidades para la detección del CG en población asintomática, son la radiografía con bario y la endoscopia digestiva alta. Si bien ambas técnicas no se han comparado directamente, los estudios sugieren que la endoscopia puede ser una prueba más sensible para la detección del CG.

Hace algunas décadas, en lugares con alta incidencia de CG, por medio del tamizaje, han podido disminuir de manera significativa la mortalidad por este cáncer. En Japón, el cribado poblacional del CG se recomienda para personas mayores de 50 años con radiografía con bario de doble contraste anualmente o endoscopia digestiva alta cada 2 a 3 años. En Corea, la endoscopia digestiva alta se recomienda cada 2 años para individuos de 40 a 75 años. El intervalo óptimo para el tamizaje endoscópico no se ha establecido en ensayos aleatorios.

Se han propuesto otros métodos de tamizaje, dentro de los cuales se destacan:

### ***Pepsinógeno sérico***

Pepsinógeno I bajo en suero y una relación pepsinógeno I/II baja en suero son sugerentes de gastritis atrófica, factor de riesgo para el CG. Por lo tanto, se propone que este grupo específico se beneficiaría mejor de tamizaje endoscópico. Sin embargo, en metanálisis de 27 estudios basados en población general y 15 estudios en grupos seleccionados de alto riesgo (por ejemplo, gastritis atrófica) que incluyó aproximadamente 300.000 individuos, la sensibilidad y especificidad del pepsinógeno sérico en CG fue de 77 y 73% en los estudios basados en la población general, y 57 y 80% en grupos de alto riesgo.

### ***Factor trefoil 3 sérico (TFF3)***

Es una pequeña proteína estable expresada en las células caliciformes del intestino delgado, del intestino grueso y en la metaplasia intestinal gástrica. La sensibilidad y especificidad del TFF3 sérico para la detección de CG fueron de 81% *versus* 45 y 88%, respectivamente, para el pepsinógeno sérico. Se necesitan estudios prospectivos para comparar el rendimiento de TFF3 con endoscopia digestiva alta. La suma de TFF3 y pepsinógeno pueden aumentar la sensibilidad para CG.

### ***MicroRNAs***

Se han identificado al menos tres microARNs (miRNAs), miARN-421, miRNA 18a y miR-106a, que están altamente expresados en los cánceres gástricos y son detectables en sangre y aspiraciones gástricas. Los ensayos para múltiples miRNAs pueden mejorar aún más la precisión diagnóstica, sin embargo, se necesitan estudios adicionales para definir el papel de estos miRNAs como biomarcadores para el CG.

En áreas de baja incidencia de CG, la detección con endoscopia alta debe reservarse para poblaciones específicas de alto riesgo, donde se deben incluir a pacientes con infección por *H. pylori*, gastropatía crónica atrófica, metaplasia intestinal gástrica, anemia perniciosa, adenomas gástricos, poliposis adenomatosa familiar y síndromes hereditarios como de Lynch, de Peutz-Jeghers y poliposis juvenil.

Hace varias décadas que se viene buscando estrategias de prevención para este cáncer. No se ha podido aclarar el efecto de la erradicación de *H. pylori* y el riesgo



consecuente de cáncer gástrico. Es sabido que la inflamación crónica produce atrofia gástrica y metaplasia intestinal y así se conduce a la malignización. Se conoce que por medio de la erradicación se disminuye el estrés oxidativo y la proliferación celular, sin embargo este beneficio no estaría presente en todos los pacientes, siendo limitados los estudios que sugieren que tal enfoque puede disminuir la incidencia de cáncer en las zonas de alta prevalencia.

En Chile, existe una alta frecuencia de infección por *H. pylori* que alcanza el 73% en la población general y 78% en pacientes sintomáticos de la zona sur de Santiago; además, de tasas de detección de CG incipiente que no superan el 20%; por lo cual la Asociación Chilena de Endoscopia (ACHED) el año 2014, publica recomendaciones de detección y seguimiento de condiciones premalignas gástricas, para mejorar la detección de CG incipiente y su pronóstico en nuestro país. Es así como ha planteado la necesidad de detectar, mediante test de ureasa rápido y/o histología, erradicar *H. pylori* en todos los pacientes sometidos a endoscopia digestiva alta, independiente de si presentan o no síntomas. Esto ofrece la posibilidad de reducir oportunamente la progresión a gastritis atrófica/metaplasia intestinal y el riesgo futuro de cáncer gástrico.

En Occidente el diagnóstico endoscópico de gastritis atrófica y metaplasia intestinal tiene bajo rendimiento, por lo que ACHED plantea realizar su búsqueda mediante el protocolo de Sydney que considera 5 muestras de biopsias: antro (2 muestras), ángulo (1 muestra) y cuerpo (2 muestras), las cuales deben ser enviadas separadas en dos frascos (antro-ángulo y cuerpo). De esta manera sugiere buscar dirigidamente la gastritis atrófica y la metaplasia intestinal por medio de biopsias según este protocolo en todo paciente sintomático mayor de 40 años.

En los pacientes con antecedentes familiares de primer grado (abuelos, padres y hermanos) de cáncer gástrico, se sugiere realizar la toma de biopsias independiente de la edad, ya que estas personas tienen 2 a 10 veces más riesgo de cáncer y una mayor frecuencia y precocidad de atrofia gástrica.

En ausencia de lesiones focales o antecedentes familiares, la búsqueda de lesiones premalignas podría focalizarse en los mayores de 40 años.

Además, sugiere etapificar el riesgo de CG de acuerdo al sistema OLGA (Operative Link of Gastritis Assessment) para gastritis atrófica y el sistema OLGIM para metaplasia intestinal (Operative Link on Gastric Intestinal Metaplasia Assessment). Estos son sistemas de estadificación histológicas que emplean un protocolo de muestras de biopsias y una escala visual analógica (EVA) y así determinan la severidad de atrofia/metaplasia gástrica.

En el caso de OLGA, en cada sitio de toma de biopsias, la atrofia se clasifica como no atrófica y atrófica. La severidad de la atrofia gástrica se determina independientemente para dos sectores topográficos gástricos distintos: la proveniente de antro/ángulo y la del fondo gástrico, y mediante la escala visual analógica de severidad de atrofia determina 4 grados: grado 0 = sin atrofia; grado 1 = atrofia leve; grado 2 = atrofia moderada y grado 3 = atrofia severa, considerando siempre el grado de severidad más alto por sector, siendo de igual manera el sistema OLGIM para la estadificación de la metaplasia intestinal. Así es como se reconocen etapas progresivas que van de 0 a IV, concluyendo en las distintas publicaciones que los pacientes con etapa III y IV se asocian, de manera significativa, con mayor riesgo de CG.

De esta manera se propone incluir esta estadificación en todo reporte histológico y poder plantear pautas de seguimiento endoscópico según el riesgo de cada paciente.

Es así como ACHED propone pautas de seguimiento según la presencia de infección por *H. pylori*, el grado de atrofia/metaplasia intestinal según la estadificación OLGA/OLGIM y de la presencia de displasia de bajo grado (DBG) o displasia de alto grado, como se muestra en la Tabla 1.

**Tabla 1. Programa de tamizaje endoscópico ACHED**

Grupo	Intervalo de control
OLGA/OLGIM 0 <i>H. pylori</i> (-)	No justifica control (sale del programa)
OLGA/OLGIM 0 <i>H. pylori</i> (-), Familiar directo con CG	EDA cada 5 años
OLGA/OLGIM 0 <i>H. pylori</i> (+)	EDA cada 3 años
OLGA/OLGIM I - II	EDA cada 3 años
OLGA/OLGIM III - IV	EDA anual
DBG	EDA anual
DAG	EDA cada 6 meses

DBG: Displasia de bajo grado, DAG: Displasia de alto grado.

Otras estrategias de prevención que se han planteado es mediante el uso de anti-oxidantes (vitamina C y E, beta caroteno y selenio) que en teoría inhibirían el estrés oxidativo y de esta manera se frenaría el mecanismo carcinogénico gatillado por el *H. pylori*, sin embargo, falta evidencia para poder considerarlo como una estrategia clara de prevención.

## Etapificación

Una vez pesquisada la lesión gástrica y, confirmada por histología, se debe proceder a un estudio de diseminación del tumor y así poder etapificar al paciente, de este modo determinar la extensión locorregional (T y N) y las metástasis a distancia (M).

Actualmente existen dos sistemas principales de etapificación para el CG: a) La japonesa, basada en la ubicación anatómica detallada, en particular de las estaciones de los ganglios linfáticos y b) El sistema de estadificación utilizado en países de Occidente, desarrollado conjuntamente por la American Joint Committee on Cancer (AJCC) y The International Union Against Cancer (UICC). El esquema de estadificación del AJCC/UICC se basa en caracterizar el tumor (T), los ganglios linfáticos (N) y metástasis a distancia (M), siendo T dependiente de la profundidad de la invasión tumoral y no del tamaño. El N se basa en el número total de ganglios linfáticos positivos.

La última edición, correspondiente a la 7º del año 2010, se muestra en la Figura 3.

Para una adecuada etapificación se cuentan con distintas herramientas que a continuación se presentan:

La TAC de abdomen y pelvis corresponde al mejor método para la etapificación en el CG, método no invasivo, que permite tener una correcta evaluación de la enfermedad metastásica, especialmente metástasis hepáticas o anexas, ascitis o ganglios a distancia y de esta manera evitar cirugías innecesarias. Tiene limitaciones en detectar metástasis peritoneales inferiores a 5 mm, llegando hasta en 20-30% de los pacientes con TAC negativa, la enfermedad intraperitoneal se encontrará por medio de laparoscopia o en la exploración abierta.

Otra limitación de la TAC es su incapacidad para evaluar con precisión la profundidad de la invasión del tumor primario (T) y la presencia de afección ganglionar locorregional (N). La TAC evalúa con precisión la etapa T del tumor primario en cerca del 50 al 70% de los casos, siendo a menudo subestratificadora del tumor.

La sensibilidad para detectar metástasis en ganglios linfáticos regionales es limitada en los de tamaño < 0,8 cm, pudiendo presentar falsos positivos por un fenómeno de linfadenopatía inflamatoria; presentando entonces tasas de sensibilidad y especificidad para las metástasis ganglionares regionales de 65-97% y de 49-90%, respectivamente.

La Ultrasonografía Endoscópica (EUS) es el mejor método actualmente disponible para la evaluación de la profundidad tumoral (T), especialmente en tumores en etapas tempranas (T1), en donde la sensibilidad y especificidad para distinguir T1 de T2 alcanza 85 y 90%, respectivamente. Para la detección metastásica de los ganglios linfáticos, los índices de sensibilidad y especificidad fueron 83 y 67%, respectivamente.

En los estudios comparativos de etapificación preoperatoria, la EUS generalmente proporciona una predicción más precisa de la etapa T que la de la TAC. En cuanto a la precisión para la estadificación ganglionar, la EUS es sólo ligeramente mejor en comparación con la TAC.

Otra ventaja es que permite la toma de muestras por medio de aspiración con aguja fina de ganglios sospechosos y así mejorar la precisión diagnóstica, por lo que la EUS es un procedimiento más invasivo, pero de riesgo relativamente bajo, presentando complicaciones globales no mayores del 0,3%.

Actualmente se discute la indicación de la EUS, al ser poco disponible y costosa, teniendo un especial valor para los pacientes con CG temprano, ya que permite la

		N° Linfon. + Profundidad	N0	N1	N2	N3a	N3a	M1
			0	1-2	3-6	7-15	> 16	
<b>M0</b>	T1	Mucosa, submucosa	IA	IB	IIA	IIB	IIB	IV
	T2	Muscular propia	IB	IIA	IIB	IIIA	IIIA	IV
	T3	Subserosa	IIA	IIB	IIA	IIIB	IIIB	IV
	T4a	Serosa	IIB	IIIA	IIB	IIIC	IIIC	IV
	T4b	Estructuras vecinas	IIIB	IIIB	IIIC	IIIC	IIIC	IV
<b>M1</b>			IV	IV	IV	IV	IV	IV

Figura 3. Clasificación TNM 2010.

evaluación precisa del compromiso submucoso, siendo clave para decidir la opción de una terapia endoscópica.

El PET/CT en el caso del CG, puede ser útil para confirmar el compromiso maligno de la linfadenopatía detectada por la TAC, pero tumores, incluso con un diámetro de varios centímetros, pueden ser falsamente negativos si sus células tumorales tienen un metabolismo bajo, siendo además, la mayoría de los CG de tipo difuso (carcinomas de anillo de sello), no ávidos por el radiofármaco utilizado. Por lo tanto, no resulta ser un examen costo-efectivo, ni se ha demostrado que su utilización modifique significativamente el manejo de los pacientes o su pronóstico.

Marcadores serológicos como el antígeno carcinoembrionario (CEA), el antígeno CA 125 y el antígeno CA 19-9 se encuentran elevados en pacientes con CG, sin embargo, presentan tasas bajas de sensibilidad y especificidad.

Finalmente, dentro de las herramientas en la etapificación de los pacientes se debe considerar la exploración laparoscópica, la cual permite la visualización directa del hígado, los ganglios linfáticos y el peritoneo, pudiendo modificar la conducta quirúrgica hasta en 50% de los pacientes en algunas series, evitando así una laparotomía innecesaria. Otra ventaja de la laparoscopia es la oportunidad de realizar citología peritoneal en pacientes que no tienen evidencia de diseminación peritoneal, factor de mal pronóstico reconocido, y permite la toma de decisión sobre la conducta terapéutica a seguir.

Actualmente se considera a la laparoscopia esencial para todo paciente que está siendo considerado para una terapia neoadyuvante.

## Tratamiento del cáncer gástrico incipiente

En los últimos años se ha ido modificando el enfrentamiento terapéutico de los pacientes con CGI, logrando conseguir resultados curativos con técnicas menos invasivas como son los procedimientos endoscópicos y la cirugía laparoscópica.

El fundamento de estas terapias es que los pacientes con CG que compromete la capa mucosa (T1a) tiene un riesgo de metástasis ganglionar que no supera el 3%, y cuando el compromiso es de la submucosa este porcentaje asciende hasta 15-20%.

De esta forma, la sociedad japonesa de endoscopia definió los criterios clásicos para el tratamiento endoscópico del cáncer gástrico incipiente:

- 1) Tumor menor de 2 cm.
- 2) Intramucoso (T1a o Tis).
- 3) Histológicamente bien diferenciado.
- 4) No ulcerado.

En el año 2000, en el Centro Nacional de Cáncer en Tokio, analizaron retrospectivamente 5.265 pacientes con CGI que se sometieron a gastrectomía con disección linfática ganglionar D2, pudiendo así identificar aquellos casos en los que la probabilidad de metástasis linfáticas es mínima o inexistente, y que por lo tanto, se beneficiarían de una resección por vía endoscópica. A partir de este gran estudio se concluyen los criterios extendidos para el tratamiento endoscópico del CGI:

- 1) Adenocarcinomas bien diferenciados, intramucosos sin infiltración linfovascular y menores de 3 cm de diámetro, independientemente de la presencia de ulceración.

- 2) Adenocarcinomas bien diferenciados intramucosos, sin infiltración linfovascular y sin ulceración, independientemente del tamaño.
- 3) Carcinoma intramucoso indiferenciado sin infiltración linfovascular, sin úlcera y de tamaño inferior a 2 cm.
- 4) Adenocarcinoma bien diferenciado con infiltración submucosa menor de 500 m (sm1), sin invasión linfovascular y menor de 3 cm de diámetro.

Para el manejo endoscópico del CG existen 2 técnicas: La resección mucosa endoscópica y la disección submucosa endoscópica. Para aplicar estos métodos, lo primero es evaluar detalladamente los márgenes de la lesión y así decidir que técnica elegir. Para esto se puede utilizar magnificación y cromoendoscopia electrónica o cromoendoscopia con tinciones como el índigo carmín 0,25%. Además, es importante evaluar la capacidad de elevación de la lesión y así descartar que no sea infiltrativa, ya que no estaría recomendado realizar una resección endoscópica.

La resección mucosa endoscópica, o mucosectomía (EMR en su sigla en inglés) consiste en la elevación de la lesión por medio de la inyección submucosa de una solución líquida y resección por medio de un asa de alambre, que permite a su vez electrofulguración para hemostasia. Es un método seguro, pero que no permite resear lesiones mayores de 20 mm, de lo contrario se debe que remover en fragmentos la lesión, con un porcentaje de recidiva que puede llegar hasta el 20%.

La disección endoscópica submucosa (ESD en su sigla en inglés) consiste primero en marcar el perímetro de la lesión, luego inyectar la submucosa con alguna solución viscosa y así crear un plano de trabajo entre la capa mucosa y la capa muscular, luego se realiza incisión de la mucosa para continuar con la disección de la capa submucosa y lograr separar la lesión de la pared. Finalmente se extrae la pieza y extiende para su análisis histopatológico. Técnica que si bien es más invasiva que la EMR ha tomado mayor relevancia para el tratamiento del CGI, ya que permite resear la lesión en bloque, teniendo menor tasa de recidiva tumoral. Permite tratar lesiones mayores de 15 mm y si bien, requiere de un mayor entrenamiento endoscópico y tiene una mayor tasa de complicaciones que la EMR, actualmente y principalmente en Oriente, es la técnica preferida para el manejo endoscópico del CGI.

Las complicaciones más comunes de la ESD son el sangrado tardío (6% en series japonesas), manejo endoscópicamente y la perforación gástrica que se reporta en 3,6 a 4,7%, la mayoría de los casos de manejo endoscópico.

Se ha reportado supervivencia total a 5 años de 96,2% y sobrevida libre de enfermedad del 100%. Estas cifras muestran que la sobrevida de pacientes tratados con ESD es comparable a la gastrectomía, con las ventajas considerables de ESD como: preservación del órgano y de su fisiología, menor estadía hospitalaria, menor analgesia post-operatoria y ausencia de incisiones en piel.

### **Tratamiento del cáncer gástrico avanzado**

La resección quirúrgica de un tumor gástrico con la disección de los ganglios linfáticos adyacentes, representa la mejor oportunidad para la supervivencia a largo plazo en un paciente con CG avanzado. La exploración abdominal con intención

curativa debe llevarse a cabo a menos que exista evidencia inequívoca de enfermedad diseminada o existan contraindicaciones médicas para la cirugía.

La gastrectomía total se realiza generalmente para las lesiones en el tercio proximal (tercio superior) del estómago, mientras que la gastrectomía distal (gastrectomía subtotal) con resección de ganglios linfáticos adyacentes, parece ser suficiente para lesiones gástricas distales (dos tercios inferiores). Los pacientes con lesiones grandes o infiltrantes (por ejemplo, linitis plástica) pueden requerir gastrectomía total, independiente de la ubicación. En la mayoría de las series, la calidad de vida después de la gastrectomía parcial es superior a la de una gastrectomía total, al menos en el corto plazo.

*Tumores proximales:* Se pueden manejar con una gastrectomía total o una gastrectomía subtotal proximal. La gastrectomía total es preferida por la mayoría de los cirujanos, ya que la reconstrucción en Y de Roux, durante la gastrectomía total, se asocia a una incidencia baja de esofagitis por reflujo (2%). En comparación, aproximadamente un tercio de los pacientes desarrollan esofagitis por reflujo después de una gastrectomía proximal subtotal. Además, una gastrectomía subtotal proximal puede dejar *in situ* algunos ganglios linfáticos a lo largo de la curvatura menor del estómago, que es el sitio más común de metástasis nodales.

*Tumores distales:* Al menos dos ensayos no muestran beneficios adicionales de supervivencia para la gastrectomía total en comparación con gastrectomía parcial para pacientes con tumores distales. Tanto para tumores proximales como distales, el objetivo final es conseguir una resección R0, es decir, que al estudio histopatológico los márgenes de resección sean negativos para cáncer. Es así como se han definido según la clasificación de Borrmann, cual es la distancia óptima para el margen proximal en una resección gástrica. Para tumores avanzados tipo Borrmann I y II se recomienda un margen proximal de 3 cm y para lesiones tipo Borrmann III y IV un margen proximal de 5 cm.

### **Linfadenectomía**

Una de las áreas más controvertidas en el manejo quirúrgico del CG es la extensión óptima de la disección de los ganglios linfáticos. Se define como una linfadenectomía D1 a una disección limitada de sólo los ganglios perigástricos. La linfadenectomía D2 es una disección más extendida que además, disecciona los ganglios a lo largo de las arterias hepática, gástrica izquierda, celiaca y esplénica, así como las del hilio esplénico. A nivel mundial se encuentra establecido el concepto de que si se puede asegurar una disección D2, con una baja mortalidad operatoria, similar a la de una disección D1 (como ocurre en centros de altos volúmenes quirúrgicos), la supervivencia se verá afectada positivamente y así se concluye que actualmente la disección de D2 es la disección indicada en pacientes con CG avanzado potencialmente curable.

La linfadenectomía D3 es una linfadenectomía superextendida. Es decir, una disección D2 más la extirpación de ganglios dentro de las regiones porta hepática y periaórtica. Cuando se compara la disección D2 con D3, los últimos metaanálisis concluyen que la resección de los ganglios paraaórticos no proporcionó ningún beneficio de supervivencia significativo con la posibilidad de un aumento casi siete veces mayor en el riesgo de mortalidad perioperatoria.

### ***Esplenectomía***

La indicación actual de esplenectomía en cáncer gástrico avanzado es en aquellas lesiones de tercio superior y curvatura mayor gástrica o en aquellos casos con evidente compromiso linfonodal a este nivel.

### ***Pancreatometomía distal***

La indicación actual de la pancreatometomía distal es la invasión directa del órgano por el tumor primario o el compromiso linfonodal evidente de la arteria esplénica.

### ***Omentectomía***

La resección del omento mayor forma parte de la cirugía estándar del CG avanzado ya que a diferencia de lo discutido en la esplenectomía y la pancreatometomía distal, no aumenta la morbimortalidad postoperatoria y asegura la resección de una barrera tumoral biológica. En lesiones incipientes es posible la preservación de la mayor parte del epiplón, reseccando los vasos gastro-epiploicos y su cadena linfática.

### ***Gastrectomía abierta versus laparoscópica***

La gastrectomía abierta sigue siendo el tratamiento quirúrgico preferido para el CG en todo el mundo. La aparición de la cirugía laparoscópica ocurrida en los últimos años ha hecho que esta constituya también una alternativa quirúrgica para el tratamiento del CG. La gastrectomía laparoscópica se realiza con mayor frecuencia en etapas iniciales en pacientes que no son candidatos a resección endoscópica. En los últimos años, varios metanálisis han concluido que la cirugía laparoscópica redujo la pérdida de sangre intraoperatoria, el dolor postoperatorio, la duración de la estadía hospitalaria y una disección de un número similar de ganglios linfáticos en comparación con la cirugía abierta.

Con respecto a los resultados oncológicos a largo plazo, son pocos los estudios hasta la fecha. Un metanálisis reciente concluye que las tasas de supervivencia global a 5 años, la supervivencia libre de recurrencia y supervivencia específica de la enfermedad no es significativamente diferente con la cirugía laparoscópica en comparación con la cirugía abierta. Sin embargo, se requieren más datos y a más largo plazo antes de que la cirugía laparoscópica pueda considerarse oncológicamente equivalente a cirugía abierta en el tratamiento del CG avanzado.

### ***Metastasectomía hepática***

Si bien las experiencias son escasas, los autores concuerdan que la presencia de una lesión solitaria metastásica es la que tiene mayor sobrevida desde el punto de vista estadístico, sobre todo en lesiones menores de 10 mm. A pesar de la selección extremadamente estricta, la supervivencia a largo plazo es rara después de la resección hepática de lesiones metastásicas únicas, existiendo hasta la fecha una falta de consenso en cuanto a las indicaciones y criterios de selección de los pacientes.

## **Tratamiento adyuvante y neoadyuvante en cáncer gástrico**

En la población occidental, la tasa de supervivencia a cinco años para los pacientes con CG gástrico en etapa I completamente reseccados es de aproximadamente 70

a 75%, mientras que se reduce a 35% o menos en etapa II en adelante, por lo cual se han hecho esfuerzos para mejorar estas cifras recurriendo a terapias adyuvantes (post-operatorias) y neoadyuvantes (pre-operatorias) con diversos esquemas de quimioterapia y/o radioterapia.

### ***Quimioterapia (QT) adyuvante***

Más de 30 ensayos aleatorios han comparado la quimioterapia sistémica adyuvante con cirugía sola en el CG resecable, con resultados variables. En los últimos metaanálisis se concluye una reducción del riesgo de muerte en 15% para el grupo con quimioterapia.

En Japón se demuestra el beneficio del tratamiento adyuvante con S-1, teniendo como conducta la adyuvancia por un año como un enfoque de terapia estándar para el CG en países orientales, extrapolándose actualmente a algunos países de Europa.

En Estados Unidos, la quimioterapia adyuvante no ha reemplazado a la quimiorradioterapia como el estándar común de atención, por lo que la quimioterapia adyuvante por sí sola se utiliza poco, a pesar del hallazgo de una falta de beneficio de supervivencia para la adición de radioterapia en comparación con la quimioterapia adyuvante.

Actualmente la indicación de quimioterapia adyuvante se recomienda para cualquier estadio T con enfermedad N1 (Incluyendo T1N1-estadio IB) y para los pacientes con T3N0 (etapa IIA) en adelante.

### ***Quimioterapia neoadyuvante/perioperatoria***

La QT neoadyuvante se puede administrar con el fin de generar un “downstaging” de un tumor localmente avanzado antes de un intento de resección curativa. El estudio más grande e influyente es el ensayo MAGIC que compara cirugía sola *versus* cirugía más quimioterapia perioperatoria (tres ciclos preoperatorios y tres postoperatorios) y concluye que la supervivencia global fue significativamente mejor en el grupo con quimioterapia, así como la supervivencia libre de progresión. Una mejora en la supervivencia a 5 años de 23 a 36%. A su vez, en el grupo con quimioterapia se desarrolló un menor porcentaje de metástasis a distancia.

Un metaanálisis reciente concluye que la terapia neoadyuvante se asocia con beneficios estadísticamente significativo en cuanto a la supervivencia global. Además, se asoció con un aumento significativamente mayor de tasas de resección tumoral completa (R0) sin aumentar significativamente las tasas de complicaciones operatorias ni mortalidad perioperatoria.

Es así como los buenos resultados de los estudios han conducido a la adopción de quimioterapia perioperatoria para el tratamiento del CG en gran parte de Europa y otras partes del mundo occidental.

### ***Quimiorradioterapia adyuvante***

Los datos disponibles sobre si existe un beneficio de supervivencia con RT postoperatoria en tumores gástricos resecados son controversiales. La quimiorradioterapia adyuvante se ha comparado directamente con quimioterapia adyuvante en al menos 6 ensayos, sólo uno de los cuales ha mostrado un beneficio de supervivencia global significativo para la adición de la RT a la quimioterapia.



La selección óptima de pacientes para quimiorradioterapia adyuvante no se ha resuelto, estudios evidencian que los pacientes con adenocarcinoma gástrico en estadio IB-IIA y con 2 o más características adversas (mayor de 60 años, tamaño tumoral mayor de 5 cm, localización proximal y de alto grado histológico) presentan una supervivencia específica de enfermedad a los 5 años menor de 76%, por lo cual algunos autores recomiendan que este subconjunto es el apropiado para indicar terapia adyuvante de quimiorradioterapia.

### ***Quimiorradioterapia neoadyuvante***

La quimiorradioterapia neoadyuvante se comparó con la QT neoadyuvante en un estudio alemán multicéntrico, pero que se limitó a pacientes con cánceres de la unión gastroesofágica. Los resultados muestran una diferencia de supervivencia clínicamente significativa a favor de la quimiorradioterapia, pero no estadísticamente significativa, además, de no saber si estos resultados son extrapolables a pacientes con CG no cardial. No hay ensayos aleatorios que aborden el beneficio de la quimiorradioterapia preoperatoria para los CG no cardiales.

En tres estudios separados de fase II utilizando diferentes protocolos de quimiorradioterapia, las tasas de respuesta patológica completa variaban del 20 al 30% y del 70 al 78%, pudieron someterse a una resección completa (R0) después de la quimiorradioterapia.

Si estos resultados son mejores de lo que se podría lograr con cirugía sola, o con quimioterapia neoadyuvante o con cirugía seguida por quimiorradioterapia adyuvante no está claro.

### **Manejo paliativo del cáncer gástrico**

La mayoría de los pacientes con CG necesitarán tratamiento paliativo en algún momento de la evolución de su enfermedad. Aproximadamente 50% de los pacientes ya tienen una enfermedad incurable avanzada en el momento del diagnóstico.

Las cifras publicadas a nivel nacional muestran que la operabilidad global en Chile del CG es sólo del 35%, con una resecabilidad del 66%.

Las opciones terapéuticas para controlar los síntomas de la enfermedad local progresiva, como náuseas, dolor, sangrado y obstrucción proximal o distal, incluyen:

- Gastroyeyunostomía paliativa, para la obstrucción gástrica distal, permite una mejoría en la ingesta de alimentos, experiencias recientes mediante la vía laparoscópica muestran buenos resultados.
- Instalación endoscópica de stent para la paliación de los síntomas obstructivos proporciona una alternativa menos invasiva a la cirugía para la paliación de síntomas y posiblemente puede ser más eficaz en el alivio de los síntomas. Presenta una tasa de éxito similar a la paliación quirúrgica (90% de mejora clínica), pero se asocia con menor morbi-mortalidad.
- La radioterapia tiene un papel bien definido en el control del dolor, sangrado u obstrucción en pacientes con enfermedad localizada, pero no resecable. Sin embargo, las respuestas a radioterapia no son tan inmediatas como con el stent o la paliación quirúrgica.

- La gastrectomía paliativa se debe reservar para casos extremos y altamente sintomáticos donde no se pueden utilizar métodos menos invasivos. Si bien algunos informes retrospectivos sugieren que podría estar asociado con un beneficio en la supervivencia, esto no ha sido demostrado en todos los estudios.

En cuanto a la paliación de la obstrucción gástrica, la terapia láser endoscópica puede paliar efectivamente la disfagia en 75 al 93% de los pacientes con tumores cardiales o de la unión gastroesofágica.

En cuanto al manejo no quirúrgico del sangrado tumoral, el manejo endoscópico se ha utilizado con distintas modalidades de terapias. La fotocoagulación con láser puede ser eficaz, particularmente para tumores grandes con sangrado difuso, aunque el insumo es costoso y no ampliamente disponible. Una alternativa es la coagulación con plasma argón o el uso de sustancias hemostáticas de aplicación local.

## Referencias

1. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014; 64: 9-29.
2. Compare D, Rocco, A, Nardone, G. Risk factors in gastric cancer. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2010; 14: 302-8.
3. Rollán A, Cortés P, Calvo A, et al. Diagnóstico precoz de cáncer gástrico. Propuesta de detección y seguimiento de lesiones premalignas gástricas: protocolo ACHED. *Rev Med Chile* 2014; 142: 1181-92.
4. ASGE Standards of Practice Committee, Evans J, Chandrasekhara V, et al. The role of endoscopy in the management of premalignant and malignant conditions of the stomach. *Gastrointest Endosc* 2015; 82: 1-8.
5. Yeh J, Hur C, Ward Z, et al. Gastric adenocarcinoma screening and prevention in the era of new biomarker and endoscopic technologies: a cost-effectiveness analysis. *Gut* 2016; 65: 563-74.
6. van der Post R, Vogelaar I, Carneiro F, et al. Hereditary diffuse gastric cancer: updated clinical guidelines with an emphasis on germline CDH1 mutation carriers. *J Med Genet* 2015; 52: 361-74.
7. Ono H, Yao K, Fujishiro M, et al. Guidelines for endoscopic submucosal dissection and endoscopic mucosal resection for early gastric cancer. *Dig Endosc* 2016; 28: 3-15.
8. Thrumurthy G, Chaudry A, Hochhauser D, Mughal M. The diagnosis and management of gastric cancer. *BMJ* 2013; 347: f6367.
9. El-Sedfy A, Dixon M, Seevaratnam R, et al. Personalized surgery for gastric adenocarcinoma: A meta-analysis of D1 versus D2 Lymphadenectomy. *Ann Surg Oncol* 2015; 22: 1820-7.
10. Xiong B, Cheng Y, Ma L, Zhang C. An updated meta-analysis of randomized controlled trial assessing the effect of neoadjuvant chemotherapy in advanced gastric cancer. *Cancer Invest* 2014; 32: 272-84.

---

# LINFOMA MALT GÁSTRICO

---

*Dra. Tamara Pérez Jeldres*

## **Definición**

Los linfomas gástricos primarios corresponden al 5% de las neoplasias gástricas con una tendencia mundial en aumento. El estómago es el sitio más frecuente de linfoma extranodal, la mayoría de ellos son clasificados como linfoma de células B de la zona marginal (linfoma MALT) o linfoma de células B grandes difusas. El linfoma MALT gástrico se origina en el tejido linfoide asociado a mucosa (MALT), es usualmente de bajo grado, indolente, que frecuentemente se presenta en etapas tempranas. El linfoma MALT es una neoplasia fuertemente asociada a la infección por *Helicobacter pylori* (HP), y su tratamiento va a estar vinculado a la presencia de la infección por HP.

## **Epidemiología**

El linfoma MALT gástrico representa aproximadamente el 40% de los linfomas gástricos. Su incidencia varía de acuerdo a la prevalencia de infección por HP en la población estudiada. Existen pocas publicaciones nacionales que reportan datos epidemiológicos al respecto. Un estudio nacional evaluó la distribución de los distintos subtipos de linfoma No-Hodking en 5 centros oncológicos chilenos. En este estudio se describe que la presentación extranodal correspondió al 35% de los casos, y más de la mitad de estos (53%) comprometieron el tracto digestivo (gástrico 37% e intestinal 16%). El linfoma gástrico más frecuente en esta serie fue el linfoma de células B grandes difusas (54,5%) seguido por el linfoma MALT (48%). Sin embargo, es de considerar que esta serie al ser realizada en centros oncológicos de referencia, puede representar casos principalmente de linfoma MALT de comportamiento agresivo. En otra serie nacional, el 5,6% de los cánceres gástricos correspondieron a un linfoma primario, de los cuales, 33% tuvo un linfoma MALT en etapa temprana.

## **Etiopatogenia**

Los folículos linfáticos no se encuentran en el tejido gástrico normal, estos pueden aparecer en respuesta a un proceso inflamatorio crónico microbiano o autoinmune, pudiendo originarse a partir de las células B que proliferarán y darán origen al MALT. Se ha demostrado que la gastritis asociada a HP es la principal causa de desarrollo de MALT en la mucosa gástrica. Cada paciente infectado tiene el riesgo potencial de desarrollar un linfoma MALT gástrico, sin embargo, a pesar de la alta prevalencia de infección por HP en la población, existe una baja incidencia de linfoma gástrico por lo que ciertas condiciones ambientales, microbianas o genéticas son necesarias para el desarrollo de la neoplasia. Cepas de HP que expresan proteínas CagA+ han

sido relacionadas con el desarrollo de linfoma gástrico. También es posible que otras especies de *Helicobacter* estén involucradas en el desarrollo de linfomas MALT gástricos, describiéndose por ejemplo su asociación con *H. heilmannii*.

Durante la infección por HP, tanto células B como T CD4+ son reclutadas en la lámina propia gástrica. La presentación antigénica ocurriría luego de la infección por HP, seguido de activación de células T, proliferación de células B y formación de folículos linfoides. Los folículos gástricos son similares a los encontrados en las placas de Peyer del íleon terminal y estos se distinguen por estar organizados con un centro de centroblastos y centrocitos, rodeados por células B. El desarrollo de linfoma MALT sigue un proceso secuencial en el cual la infección crónica microbiana o autoinmunidad genera una respuesta inmune e inflamatoria, que mantiene una población dinámica de células en un microambiente con un incremento en el riesgo del daño genómico. Estas células B logran ciertas propiedades inmunológicas y/o cambios genéticos, pudiendo tener ventajas de crecimiento y expansión clonal. Las respuestas inmunes e inflamatorias son también críticas para sostener el crecimiento y supervivencia de las células transformadas. La respuesta inmune genera una red de señalización de linfocitos B, como también de células T, células dendríticas y células linfoides innatas que junto con factores de crecimiento y citoquinas son vitales para las células B transformadas.

Existen 4 principales translocaciones cromosomales en este tipo de linfoma: t(11;18)(q21;q21), t(14;18)(q32;q21), t(1;14)(p22;q32) y t(3;14)(p14;q32). La translocación más común es la t(11;18)(q21;q21), encontrándose en 15 a 24% de los casos de linfoma MALT gástrico. Esta translocación resulta en la fusión de genes API-2 y MALT-1. El API-2 es un inhibidor de la apoptosis y MALT-1 está involucrada en la activación de NF-κB. La fusión de API-2/MALT1 activaría NFκB, y esta activación en forma desregulada induce la génesis tumoral. Los linfomas MALT con esta translocación no responden bien a la terapia antibiótica.

Aproximadamente 10% de los linfomas gástricos MALT ocurren en forma independiente a la infección por HP. La patogénesis de este tipo es poco clara, no obstante, algunos autores señalan que la t(11;18)(q21;q21) es más frecuente en este grupo, otros artículos señalan que la infección por bacterias distintas de HP, tendrían un rol etiopatogénico en estos casos. Por otra parte, no se puede negar la posibilidad que enfermedades autoinmunes estén asociadas a la generación de linfoma MALT, siendo necesarios futuras investigaciones al respecto.

## **Clínica**

El linfoma MALT, en la mayoría de los casos, es una enfermedad indolente. La presentación clínica del linfoma gástrico es poco específica. Dentro de los síntomas se describen dispepsia, dolor epigástrico o malestar en abdomen superior, anorexia, dolor dorsal, náuseas y vómitos, siendo menos frecuentes síntomas de alarma como sangrado gastrointestinal o baja de peso. Existen también reportes de casos de perforación gástrica. Síntomas B clásicos (fiebre, diaforesis, pérdida de peso) son extremadamente inusuales. El examen físico, por lo general, es normal y en etapas

avanzadas se encuentran masa palpable y adenopatías periféricas. Respecto al laboratorio básico de niveles séricos de LDH (lactato deshidrogenasa) y b2-microglobulina usualmente son normales.

## Enfoque diagnóstico

La endoscopia digestiva alta con biopsias es esencial en el diagnóstico. Los hallazgos endoscópicos incluyen eritema, erosiones, pequeños nódulos, engrosamiento de los pliegues gástricos, úlceras, masas vegetantes o una mucosa gástrica normal. Basado en estas observaciones se ha propuesto una clasificación endoscópica que se muestra en la Tabla 1.

Los sitios más frecuentemente involucrados son el antro-píloro, cuerpo y cardias, sin embargo, las biopsias deben ser tomadas de todas las áreas anormales y en forma randomizada de cada área gástrica, como también en el duodeno y unión cardioesofágica, debido a que la enfermedad es multifocal. Algunos linfomas infiltran la submucosa sin involucrar la membrana mucosa, determinando que las biopsias deben ser lo suficientemente profundas y grandes para un adecuado análisis histopatológico e inmunohistoquímico. La infección por HP debe ser establecida por estudios histológicos, test de aire espirado, test de ureasa o antígeno fecal. Al menos dos métodos diagnósticos deben ser utilizados para considerar a un paciente como no infectado por HP. La prevalencia de la infección disminuye con la progresión de la invasión de la pared gástrica.

El diagnóstico se basa en criterios histológicos y la presencia de marcadores de células B evaluados por inmunohistoquímica. La histología muestra contenido polimorfo celular, células “centrocíticas like” y centros germinales reactivos. Una característica histológica clave de los linfoma MALT de bajo grado es la presencia de un denso infiltrado linfoide de linfocitos de pequeño tamaño que invaden y destruyen las glándulas gástricas, configurando las llamadas “lesiones linfoepiteliales” que son patognomónicas de linfomas MALT. El inmunofenotipo de las células B de la zona marginal expresa pan-B antígeno CD19, CD20 y CD79a y falta de la expresión de CD5, CD10, CD23 y ciclina D1. Ensayos de Reacción de Polimerasa en Cadena (PCR) son útiles para documentar la monoclonalidad de los tumores junto con técnicas de

**Tabla 1. Características endoscópicas del linfoma MALT gástrico**

Característica endoscópica	Aspecto endoscópico de linfoma
Erosiones/úlceras únicas o múltiples	Ulcerativo
Masa polipoide o irregular	Exofítico
Pliegues gástricos engrosados/mucosa nodular	Hipertrófico
Múltiples hemorragias mucosas petequiales	Petequial hemorrágico
Ausencia de lesiones macroscópicas	Normal
Una combinación de patrones	Mixto

hibridización *in situ*. El diagnóstico diferencial más común del linfoma MALT es la gastritis crónica severa. Un cuidadoso examen del tejido de biopsia con hematoxilina-eosina es esencial para el diagnóstico diferencial. La gastritis crónica usualmente muestra un infiltrado linfoide menos denso junto con células plasmáticas y faltan las lesiones linfoepiteliales, además presenta una apariencia más polimórfica. Cuando células neoplásicas grandes están presentes, se debe plantear el diagnóstico de un linfoma difuso de células grandes B asociado. La tinción para Ki-67 puede ayudar a su identificación. Otro diagnóstico a considerar es el adenocarcinoma gástrico, el cual puede presentarse en forma sincrónica con el linfoma MALT.

La ultrasonografía endoscópica (EUS) ayuda a determinar la profundidad de la infiltración en la pared gástrica junto con evaluar la presencia de ganglios linfáticos perigástricos. Otros exámenes útiles en la etapificación son la Tomografía Axial Computada (TAC) de tórax, abdomen y pelvis, biopsia y aspirado de médula ósea y medición de niveles de LDH. El rol de la Tomografía por Emisión de Positrones (PET-CT) es controversial, sin embargo, en líneas generales no es de gran ayuda en los linfomas MALT gástricos, ya que estos tumores tienen baja captación de fluorodeoxiglucosa (FDG).

El estadio locorregional es esencial para definir el tratamiento y evaluar el pronóstico de los pacientes. Existen varios sistemas de clasificación del linfoma MALT. Tanto la clasificación de Lugano como el sistema de Ann Arbor han sido ampliamente utilizados, siendo este último el que recomiendan las guías chilenas para el manejo de linfoma en personas mayores de 15 años. En estas clasificaciones las etapas tempranas (etapa I/II de Lugano o IE/IIIE Ann Arbor) corresponden a lesiones confinadas al tracto gastrointestinal que pueden o no tener compromiso nodal. No existe la etapa III en Lugano y la etapa avanzada (etapa IV de Lugano y IIIIE/IVE de Ann Arbor) corresponde a una enfermedad diseminada extranodal o con afectación nodal supradiafragmática. Sin embargo, la Sociedad Europea de Oncología también recomienda el uso del sistema de etapificación de París, que es una modificación del sistema TNM que incluye el grado de invasión en la pared gástrica del linfoma valorado por EUS. En la Tabla 2 se comparan los distintos sistemas de etapificación.

## **Tratamiento, seguimiento y pronóstico**

Pacientes en etapas tempranas (Lugano I/II o Ann Arbor IE/IIIE) el tratamiento de elección es la erradicación de HP. Datos internacionales señalan que en 50 a 80% de los casos logra remisión completa histológica (RCH), la que puede tardar en promedio hasta 15 meses, con un rango de 5 meses a 3 años y una tasa de recaída de 22% luego de una media de seguimiento de 6,8 años. Sin embargo, aquellos tumores que demuestran la translocación t(11;18) en general, no responden a terapia de erradicación, y otras alternativas deben ser sugeridas como la radioterapia (RT) que logra altas tasas de RCH, sobrevida libre de enfermedad a 5 años de 97% y con bajos porcentajes de recaídas (5%), no obstante, tiene mayor potencial de complicaciones que el tratamiento convencional. La gastrectomía a su vez está asociada con una alta morbilidad y mayores porcentajes de recurrencia que la RT.

**Tabla 2. Estadio de Linfoma MALT Gástrico comparando distintos sistemas de etapificación**

Sistema de estadio de Lugano	Sistema de París	Estadio Ann Arbor	Extensión tumoral
Estadio I: Confinado al tracto gastrointestinal	T1mN0M0 T1smN0M0 T2N0M0 T3N0M0	IE IE IE IE	Mucosa Submucosa Muscular propia Serosa
Estadio II: Extensión abdominal II1: compromiso ganglios locales II2: ganglios a distancia	T1-3N1M0 T1-3N2M0	IIIE IIIE	Nodos linfáticos perigástricos Nodos linfáticos a distancia
Estadio IIE: Extensión a serosa hasta órganos o tejidos adyacentes	T4N0-2M0	IIE	Invasión de órganos adyacentes con o sin compromiso de ganglios abdominales
Estadio IV: Compromiso extranodal diseminado o compromiso ganglio supradiaphragmático	T1-4N3M0 T1-4N0-3M1 T1-4N0-3M2 T1-4N0-3M0-2 BX T1-4N0-3M0-2 B0 T1-4N0-3M2 B1	IIIE IVE IVE IVE IVE IVE	Ganglios linfáticos extraabdominales y/o sitios gastrointestinales no continuos o sitios no gastrointestinales Médula ósea no evaluada Médula ósea no comprometida Médula ósea comprometida

T describe infiltración de la pared gástrica, N describe compromiso ganglionar, M describe diseminación a distancia, B describe valoración de médula ósea.

Después del tratamiento inicial, los pacientes deben ser monitorizados endoscópicamente para evaluar la respuesta a tratamiento y descartar recurrencia de la enfermedad. Fallas de tratamiento deben ser tratados con RT administrada con intención curativa.

El tratamiento de erradicación de HP recomendado sugiere el uso de doble dosis de un inhibidor de bomba de protones, más 2 antibióticos (ver capítulo correspondiente) por 14 días. En aquellos pacientes, inicialmente tratados con terapia de erradicación de HP, se sugiere a las 4 a 8 semanas de haber completado el tratamiento, confirmar la erradicación con un test de aire espirado o antígeno en deposiciones. No existe consenso respecto al seguimiento endoscópico y duración de éste, existiendo diferentes propuestas. Algunos autores sugieren un seguimiento endoscópico inicial con múltiples biopsias a los 3 a 6 meses luego de completar el tratamiento exitoso, con controles posteriores cada 4 a 6 meses hasta la RCH. Posteriormente, durante los primeros 2 años realizar un seguimiento semestral y luego cada 12-18 meses.

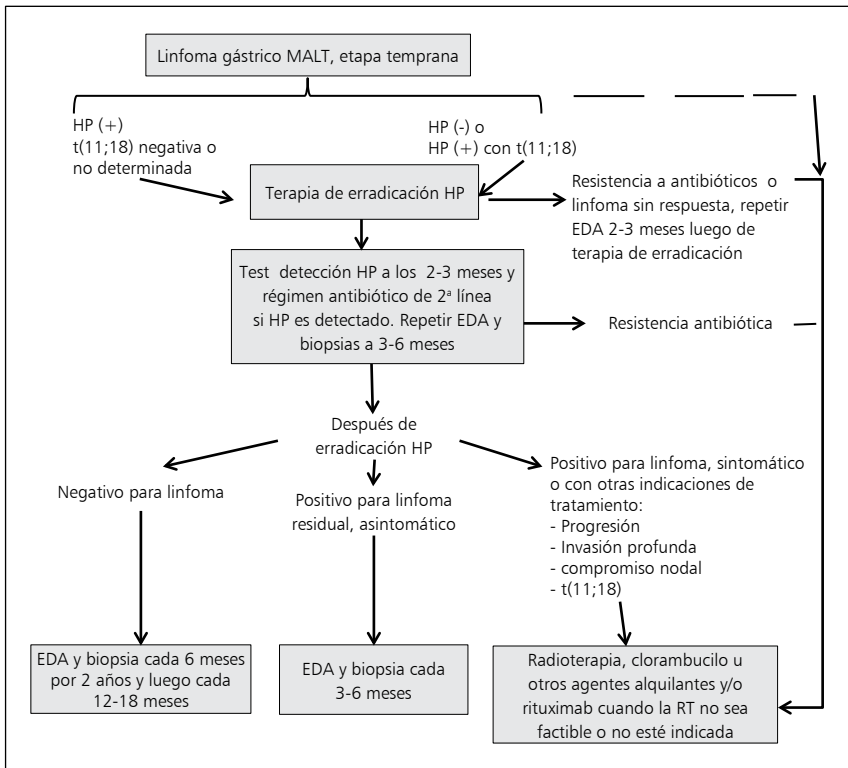
La detección de monoclonalidad de las células B por PCR puede permanecer positiva luego de la RCH. Este grupo sólo debe ser tratado si hay recidiva endoscópica y/o histológica.

Aproximadamente 20 a 30% falla al tratamiento de erradicación o recaen durante el seguimiento. La histología debe ser revisada cuidadosamente al tiempo de

confirmar la presencia del linfoma MALT y debe evaluar la ausencia de un linfoma más agresivo como el linfoma de células B grande difuso. El momento preciso para plantear una terapia de segunda línea es incierto, ya que la RCH tras la erradicación de HP, puede tardar 3 años. Algunos autores consideran un tiempo de 12 a 18 meses luego de la erradicación para indicar una terapia de segunda línea.

Los pacientes con recaída de linfoma MALT tienen una supervivida a 5 años de 80 a 90%. Las opciones de tratamiento incluyen RT localizada para enfermedad limitada al estómago o nodos perigástricos y quimioterapia para aquellos en etapa avanzada (Lugano IV, Ann Arbor IIIE-IVE). En las Figuras 1 y 2 se muestran los algoritmos de tratamiento sugeridos por la ESMO, que corresponde a la recomendación internacional.

En pacientes HP (-) se puede plantear el tratamiento anti-HP, ya que podría existir la posibilidad de un falso negativo o la infección por otras especies de *Helicobacter*. En aquellos casos en que no hay regresión del linfoma tras valoración endoscópica 2 a 3 meses de indicado el tratamiento, se debe considerar el uso de RT con intención curativa, la que también es apropiada en aquellos casos que presentan la t(11;18),



**Figura 1.** Algoritmo de tratamiento para el linfoma gástrico MALT sugeridos por ESMO (Etapa temprana linfoma MALT).



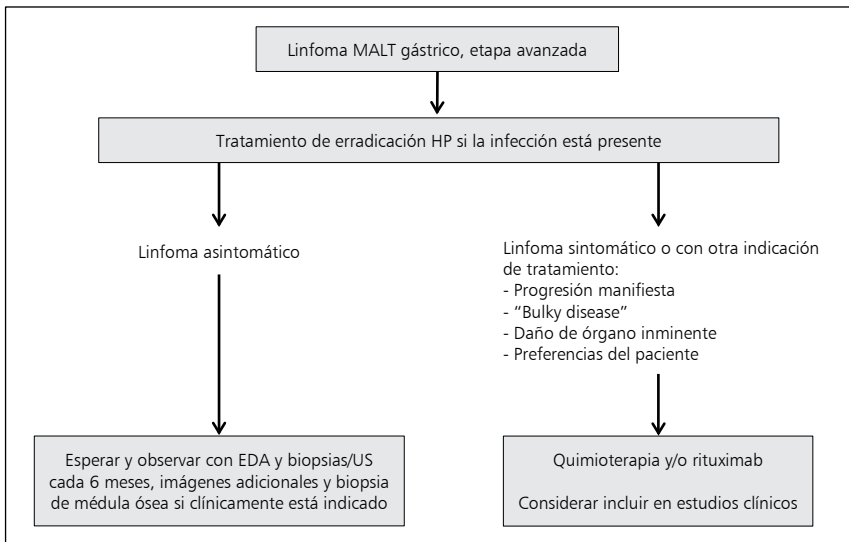
que típicamente no responde a terapia de erradicación. La RT es preferida a otros tratamiento por su altos porcentajes de respuesta global y completa (100 y 98%, respectivamente), menor toxicidad y alto porcentajes de sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global (94 a 98% y 77 a 94%, respectivamente).

Otros tratamientos como inmunoterapia (rituximab, bortezomib), quimioterapia (ciclofosfamida, clorambucilo, cladribina, fludarabina, mitoxantrona y oxaliplatino) son reservados para pacientes que fallan o tienen recurrencia tras la RT y en aquellos con etapas avanzadas. Las guías del Ministerio de Salud de Chile señalan que la mayoría de los casos corresponden a etapas tempranas, posicionando el tratamiento de erradicación para HP, y recomiendan que en aquellos casos que no respondan a la erradicación, tratar con radioterapia local 30 Gy o quimioterapia R-COP (rituximab-ciclofosfamida-vincristina y prednisona).

Se debe enfatizar que si HP no logra ser erradicado, a pesar que el linfoma responda a tratamiento, la posibilidad de recaída existe al persistir el estímulo antigénico de HP.

## Prevención

La posibilidad de prevenir estos linfomas implica el conocimiento de su historia natural junto con la identificación de potenciales factores predisponentes. El rol patogénico de HP ha sido demostrado en el linfoma gástrico, sin embargo, la tarea más difícil en prevenir este tipo de lesiones es el reconocimiento en etapas tempranas que pueden regresar luego de remover el estímulo exógeno.



**Figura 2.** Algoritmo de tratamiento para el linfoma gástrico MALT sugeridos por ESMO (Etapa avanzada linfoma MALT).

## Referencias

1. Li H, Collins R. Gastrointestinal Lymphomas. En Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. Elsevier. 9ª Ed. Vol 1: págs 447-53.
2. Cabrera M, Martínez V, Nathwani B, et al. Non-Hodgkin lymphoma in Chile: a review of 207 consecutive adult cases by a panel of five expert hematopathologists. *Leuk Lymphoma* 2012; 53: 1311-7.
3. Pisano R, Llorens P, Levy I, et al. Primary gastric lymphoma. Analysis of 86 cases. *Rev Med Chile* 1994; 122: 1031-6.
4. Morgner A, Lehn N, Andersen L, et al. *Helicobacter heilmannii*-associated primary gastric low-grade MALT lymphoma: complete remission after curing the infection. *Gastroenterology* 2000; 118: 821-8.
5. Nakamura S, Matsumoto T. Treatment strategy for gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Gastroenterol Clin North Am* 2015; 44: 649-60.
6. Asano N, Iijima K, Koike T, et al. *Helicobacter pylori*-negative gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas: A review. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 8014-20.
7. Zullo A, Hassan C, Ridola L, et al. Gastric MALT lymphoma: old and new insights. *Ann Gastroenterol* 2014; 27: 27-33.
8. Rohatiner A, d'Amore F, Coiffier B, et al. Report on a workshop convened to discuss the pathological and staging classifications of gastrointestinal tract lymphoma. *Ann Oncol* 1994; 5: 39-400.
9. Zucca E, Copie-Bergman C, Ricardi U, et al. Gastric marginal zone lymphoma of MALT type: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013; 24 (Suppl 6): vi 144-8.
10. Ruskoné-Fourmestreaux A, Rambaud J. Gastrointestinal lymphoma: prevention and treatment of early lesions. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2001; 15: 337-54.

# — TUMORES DEL ESTROMA GASTROINTESTINAL —

*Drs. Cristián Muñoz Troncoso y María Ester Bufadel Godoy*

Los tumores del estroma gastrointestinal o GIST, corresponden a tumores originados a partir de las células intersticiales de Cajal, ubicadas en los plexos mientéricos de la pared gastrointestinal y se les considera neoplasias potencialmente malignas. Representan el 0,2% de los tumores gastrointestinales y tienen una incidencia reportada de 10-15 casos/millón de habitantes/año. Afecta a hombres y mujeres en similar proporción, con una mediana que oscila entre 55 y 65 años.

Se caracterizan por la expresión de un receptor de membrana c-KIT (CD117) mutante, que tiene actividad tirosina quinasa anormal, condicionando una proliferación celular no regulada. La confirmación diagnóstica de este tipo de tumor se apoya en técnicas de inmunohistoquímica y biología molecular, dirigidas a demostrar la expresión de c-KIT, cuya mutación está presente aproximadamente en 80% de los casos. En GIST KIT (-) se han identificado otras mutaciones como la del receptor alfa para el factor activante derivado de plaquetas (PDGFRa) presente aproximadamente en 10% de los GIST, mientras que el 10% restante no presenta ninguna de las mutaciones anteriores, siendo considerados tumores de “tipo salvaje”(WT). Los GIST WT se caracterizan por presentarse en edades más precoces y ser resistentes al tratamiento convencional (como el imatinib) y pueden asociarse a síndromes tumorales (neurofibromatosis tipo 1, triada de Carney y el síndrome de Carney Stratakis).

## **Manifestaciones clínicas**

Los GIST frecuentemente cursan de manera asintomática, especialmente en etapas precoces, constituyendo un hallazgo endoscópico o radiológico. En los casos sintomáticos, las manifestaciones clínicas se relacionan con la localización y tamaño del tumor: dolor abdominal, hemorragia digestiva, masa abdominal, baja de peso, náuseas o anemia. Pueden encontrarse a cualquier nivel del tracto gastrointestinal, pero son más frecuentes en estómago (56%) e intestino delgado (32%). Otros sitios son colorrectal (6%), esófago (0,7%) y omento/mesenterio (5%). Presentan frecuentemente diseminación metastásica a hígado y/o peritoneo, rara vez a ganglios linfáticos regionales y prácticamente nunca a pulmón, salvo los GIST WT.

## **Factores pronósticos**

En la actualidad, resulta más apropiado clasificar a los GIST de acuerdo a su potencial de malignidad, y no como benignos o malignos. Se hace una evaluación de riesgo considerando diversos factores pronósticos, donde los principales son tamaño tumoral, localización y actividad mitótica en la pieza operatoria, establecidos en la clasificación de riesgo de la AFIP (*Armed Forces Institute of Pathology*) (Tabla 1).

**Tabla 1. Clasificación de riesgo de GIST primario (criterios AFIP) para recurrencia o metástasis post cirugía**

Parámetros tumorales		Riesgo de enfermedad progresiva (%) de acuerdo al sitio de origen			
Índice mitótico	Tamaño	Estómago	Yeyuno/ileon	Duodeno	Recto
≤ 5 por 50 campos aumento mayor	≤ 2 cm	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno
	> 2 - ≤ 5 cm	Muy bajo	Bajo	Bajo	Bajo
	> 5 - < 10 cm	Bajo	Intermedio	Alto*	Alto
	> 10 cm	Intermedio	Alto	Alto	Alto
> 5 por 50 campos aumento mayor	≤ 2 cm	Ninguno	Alto	Datos insuficientes	Alto
	> 2 - ≤ 5 cm	Intermedio	Alto	Alto	Alto
	> 5 - ≤ 10 cm	Alto	Alto	Alto	Alto
	> 10 cm	Alto	Alto	Alto	Alto

\*Denota un número pequeño de casos. Adaptado de Cameron S y cols.

Los GIST gástricos tienen mejor pronóstico que los de intestino delgado o recto. Otros factores a considerar, especialmente para recidiva post resección, son rotura del tumor (antes o durante la cirugía) y la no obtención de bordes quirúrgicos adecuados.

## Estudio diagnóstico

### *Endoscopia digestiva alta*

El aspecto característico es el de una lesión solevantada de tipo subepitelial (lesión solevantada, con mucosa que la cubre de aspecto endoscópico sano y móvil al contacto con la pinza de biopsia); ocasionalmente ulcerado. Las biopsias endoscópicas en general no logran obtener material adecuado para su diagnóstico.

### *Endosonografía*

El aspecto endosonográfico típico de un GIST es el de una lesión hipocogénica, bien delimitada, generalmente homogénea y en continuidad con la cuarta capa ecográfica de la pared (muscular propia). Se consideran como criterios de riesgo de malignidad: bordes irregulares, cambios quísticos, ulceración, focos ecogénicos y heterogeneidad; además de crecimiento durante el seguimiento. La endosonografía (EUS) tiene una sensibilidad superior al 90%, siendo capaz de sugerir el diagnóstico, pero es necesaria la citología o histología para confirmarlo. La punción aspirativa con aguja fina (PAAF) tiene un rendimiento de 60-70% para lesiones de 11 a 30 mm, pero francamente menor en las de ≤ 10 mm. Se ha usado aguja trucut o “*core biopsy*” guiadas bajo EUS, pero con resultados casi similares en lesiones pequeñas. En ocasiones es el estudio anatomopatológico de la pieza operatoria el que permite, en definitiva, confirmar o no el diagnóstico.

### ***Técnicas de imágenes***

Al momento del diagnóstico entre 15 y 50% de los GIST son metastásicos y el 50% recidiva dentro de los 5 primeros años de seguimiento. La tomografía axial computada (TAC) representa la técnica de elección para evaluar extensión y presencia de metástasis, así como para seguimiento y evaluación de respuesta al tratamiento. Su aspecto típico es el de una lesión sólida que capta contraste intravenoso y que, en tumores de gran tamaño, puede presentar focos de necrosis, hemorragia o degeneración. En la evaluación de respuesta debe considerarse no solamente cambios de tamaño, sino también en la densidad tumoral, los que pueden ser más precoces. La resonancia magnética (RM) puede ser mejor que la TAC en la evaluación de metástasis hepáticas.

La tomografía por emisión de positrones es un método útil para la detección de respuesta temprana a la terapia antineoplásica y como una herramienta de apoyo al TAC en casos de interpretación compleja.

En resumen, la aproximación diagnóstica con frecuencia de los GIST inicialmente es incidental y depende principalmente de su ubicación y tamaño. Por ello los pacientes deberían contar, en su estudio diagnóstico, con un examen endoscópico alto o bajo dependiendo de la ubicación del GIST, con un TAC y con una endosonografía para caracterizar la lesión y eventual obtención de material para estudio citológico y/o histológico según el tamaño y características del GIST.

### **Tratamiento**

La toma de decisiones respecto al tratamiento de un paciente con GIST, involucra la evaluación de diversos factores, especialmente el tamaño tumoral, si se trata de una enfermedad localizada o metastásica, la factibilidad de resección quirúrgica y la condición general del paciente. Resulta ideal la participación de un equipo multidisciplinario y con experiencia, en particular frente a casos de enfermedad avanzada y de mayor complejidad. Como en otras patologías de tipo neoplásico, puede distinguirse el manejo de la enfermedad localizada, basado en la resección tumoral, y el tratamiento de la enfermedad avanzada o metastásica, donde se han producido importantes avances durante la última década con la aparición de nuevas drogas antineoplásicas.

#### ***Tratamiento de la enfermedad localizada***

Los GIST no gástricos potencialmente resecables de cualquier tamaño, al igual que tumores gástricos sospechosos  $\geq 20$  mm, deberían ser sometidos a resección quirúrgica (si corresponden a un GIST podrían ser lesiones de riesgo moderado a alto). Tumores gástricos  $< 20$  mm podrían seguirse, salvo: 1) Lesiones con criterios endosonográficos de riesgo de malignidad; 2) Paciente con mala adherencia al seguimiento; 3) Confirmación diagnóstica de GIST mediante PAAF o tumor KIT(+). El seguimiento de lesiones gástricas  $< 20$  mm (mini-GIST) debería ser con endosonografía, a intervalo de 6-12 meses inicialmente y luego anualmente. En los micro-GIST ( $< 10$  mm) la conducta de controlar incluso cada 3 años con EUS no ha mostrado mayor riesgo. La biopsia percutánea no es recomendable, debido al riesgo de hemorragia y de diseminación

tumoral intraabdominal. En la cirugía se requiere conseguir una resección completa y con bordes adecuados (10 mm), evitar la rotura del tumor, y realizar una etapificación intraoperatoria para excluir compromiso metastásico. La disección ganglionar no es necesaria, dado lo excepcional del compromiso linfático. El abordaje laparoscópico puede ser una alternativa atractiva, sin embargo, no se recomienda en tumores grandes debido a un mayor riesgo de rotura tumoral.

### ***Tratamiento de la enfermedad avanzada***

La aparición de los inhibidores de tirosina quinasa representó un hito en el tratamiento del GIST. El imatinib mesilato, utilizado inicialmente para el tratamiento de la leucemia mieloide crónica, se encuentra aprobado por la FDA desde el año 2002 para casos de GIST avanzados (metastásicos o irreseccables), y desde el 2008 como terapia adyuvante en casos de alto riesgo de recurrencia.

### ***Terapia neoadyuvante***

Está planteado en pacientes con GIST localmente avanzado y/o de difícil resección (GIST de duodeno, recto o lesiones gástricas grandes). La duración del tratamiento neoadyuvante es motivo de debate y depende de la respuesta, administrándola generalmente por 3-4 meses con etapificación por TAC. En grandes tumores se ha planteado por 6 y hasta 12 meses.

### ***Enfermedad inoperable o metastásica***

Representa la indicación más tradicional y establecida de imatinib en GIST. En la enfermedad metastásica debiera mantenerse indefinidamente o hasta evidenciar progresión. En caso de intolerancia o resistencia al imatinib, e idealmente contando con análisis mutacional, sunitinib, regorafenib y sorafenib, pueden representar alternativas. Masitinib podría ser una opción en GIST-WT, con resultados preliminares promisorios.

### ***Terapia adyuvante***

Su indicación se basa en la clasificación de riesgo (Tabla 1) y su objetivo es aumentar la sobrevida libre de recurrencia, siendo considerada esencialmente en GIST de riesgo alto y puede ser considerada en tumores de riesgo intermedio. Los resultados con terapia adyuvante por 3 años han mostrado ser superiores que por 1 año.

### ***Seguimiento***

Las recidivas habitualmente comprometen hígado y/o peritoneo, con riesgo asociado al tamaño tumoral, tasa mitótica, localización y rotura del tumor. La Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) sugiere en pacientes de riesgo alto, controlar con imágenes (TAC o RM) cada 3-6 meses por 3 años durante el tratamiento adyuvante. Finalizado éste, los controles imagenológicos debieran ser cada 3 meses los primeros 2 años, luego cada 6 meses hasta cumplir 5 años de suspendida la terapia, y posteriormente de manera anual. En el caso de pacientes de riesgo bajo, el control podría ser cada 6-12 meses por 5 años. Considerando la exposición a radiación asociada, la RM se plantea como una alternativa al TAC.

## Referencias

1. Bufadel ME. Tumores del estroma gastrointestinal (GIST). *Gastroenterol latinoam* 2012; 23: 54-7.
2. Soreide K, Sandvik O, Soreide J, et al. Global epidemiology of gastrointestinal stromal tumors (GIST): A systematic review of population-based cohort studies. *Cancer Epidemiol* 2016; 40: 39-46.
3. Nishida T, Goto O, Raut C, Yahagi N. Diagnostic and treatment strategy for small gastrointestinal stromal tumors. *Cancer* 2016; 122: 3110-8.
4. Franco M, Schulz R, Maluf-Filho F. Opinion: How to manage subepithelial lesions of the upper gastrointestinal tract? *World J Gastrointest Endosc* 2015; 7: 1262-7.
5. Wada R, Arai H, Kure S, et al. "Wild type" GIST: clinicopathological features and clinical practice. *Pathol Int* 2016; 66: 431-7.
6. Demetri G, von Mehren M, Antonescu C, et al. NCCN Task Force report: update on the management of patients with gastrointestinal stromal tumors. *J Natl Compr Canc Netw* 2010; 8 (Suppl 2): S1-41.
7. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. *Sem Diagn Pathol* 2006; 23: 70-83.
8. ESMO-European Sarcoma Network Working Group. Gastrointestinal stromal tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012; 23 (Suppl 7): vii 49-55.
9. Cameron S, Beham A, Schildhaus H. Current standard and future perspectives in the treatment of gastrointestinal stromal tumors. *Digestion* 2017; 95: 262-8.

---

# TUMORES NEUROENDOCRINOS GASTROENTEROPANCREÁTICOS

---

*Dr. Román Cabezón Gil*

## Introducción

En 1907 Oberndorfer denomina carcinoide a un tumor de lento crecimiento y de comportamiento benigno. En la actualidad se privilegia la denominación Tumor Neuro Endocrino (TNE), que engloba a un grupo de tumores originados en las células del sistema neuroendocrino (islotos pancreáticos, intestino, epitelio respiratorio o células parafoliculares tiroideas), los que comparten ciertas características histológicas e inmunohistoquímicas, además de la capacidad de secretar diversas hormonas, péptidos y aminas bioactivas.

Los TNE corresponden a distintas estirpes celulares y presentan gran heterogeneidad morfológica y biológica. Son de comportamiento clínico variable, la mayoría indolentes (Grado 1 y 2 de la clasificación de la Organización Mundial de la Salud –OMS), y según el sitio de origen, se les clasifica en aquellos derivados del intestino anterior (respiratorio, estómago, duodeno, páncreas, biliares), intestino medio (intestino delgado, apéndice, ciego, colon proximal) e intestino posterior (colon distal y recto).

En los TNE, los criterios morfológicos clásicos de neoplasia tienen una aplicación limitada, en especial para los bien diferenciados, en los cuales estos criterios, a diferencia de lo que sucede con otro tipo de neoplasias, no pueden predecir por sí solos su comportamiento biológico. Por este motivo la clasificación de la OMS del año 2010, se basa en:

- a) El estado de diferenciación (diferenciado/indiferenciado) determinado por el análisis morfológico de la similitud de las células tumorales con el tejido sano.
- b) El grado tumoral, que a su vez está determinado por el índice mitótico (IM), que cuantifica el número de mitosis en el tumor (número de figuras mitóticas en 10 campos de alto poder) y el índice Ki-67 (porcentaje de células que expresan la proteína Ki-67, marcador de proliferación celular). Estos dos últimos indicadores tienen un valor pronóstico independiente del estadio tumoral de la clasificación TNM (de la American Joint Committee on Cancer-AJCC).

Según la clasificación de la OMS se reserva el término carcinoide sólo para aquellos TNE bien diferenciados Grado 1 (IM menor de 2, índice Ki-67 < 3%). Los TNE bien diferenciados Grado 2 corresponden a aquellos con IM > 2 y < 15, índice Ki-67 3-20% y los Grado 3 o carcinomas neuroendocrinos mal diferenciados que corresponden a aquellos con IM > 15 o índice Ki-67 > 20%.

La incidencia mundial de los TNE es de 2 a 5/100.000 hab/año. Son más frecuentes en mayores de 50 años y ha aumentado en los últimos años. Corresponden al 0,49% de todos los tumores malignos del organismo y el 67% se origina en el sistema gastrointestinal. Hasta en 30% se asocia a otro tumor no carcinoide (gastrointestinal, pulmonar, mama, etc.) y con frecuencia son multicéntricos. La gran mayoría son



esporádicos. Algunos TNE de origen gástrico, duodenal o pancreático pueden ser parte de la expresión de síndromes hereditarios: neoplasia endocrina múltiple tipo I (MEN I), Von Hippel-Lindau (VHL) o neurofibromatosis tipo 1 (NF-1). La sobrevida global a 5 años es de 70-80%, aun cuando 30-50% de los casos tiene enfermedad diseminada al momento del diagnóstico. La cirugía sigue siendo el único tratamiento potencialmente curativo.

## **Clínica y diagnóstico**

En la mitad de los casos el diagnóstico se efectúa como hallazgo incidental o durante el estudio, con síntomas inespecíficos o con diagnóstico presuntivo de síndrome de intestino irritable u otro. En ocasiones pueden dar síntomas, habitualmente tardíos y de presentación insidiosa, secundarios a efecto de masa tumoral o a fibrosis mesentérica inducida por la secreción de sustancias bioactivas tumorales. Estas circunstancias condicionan que estos pacientes tengan en promedio una demora de 9 años entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico final de TNE.

Se requiere por lo tanto, un alto índice de sospecha por parte del clínico.

El síndrome carcinoide (SC), aparece en 10% de los casos, de preferencia con TNE de intestino medio y en relación con factores precipitantes (ejercicio, ingesta de alcohol o alimentos ricos en tiramina: algunos quesos, chocolate, vino tinto). Consiste en la aparición episódica de enrojecimiento de la cara y el tronco superior, generalmente sin sudoración, de segundos a minutos de duración, asociado a diarrea acuosa, de tipo secretora y de frecuencia variable (estos dos elementos están presentes en 75% de los casos), con o sin broncoespasmo o telangiectasias faciales. El SC indica la presencia de metástasis hepáticas, compromiso retroperitoneal, ovárico o pulmonar. Obedece a la acción de factores bioactivos secretados por el tumor. Menos frecuente (45-77% de los pacientes con SC) y más tardío es el compromiso cardíaco, que se manifiesta principalmente por insuficiencia tricuspídea y/o estenosis pulmonar.

El diagnóstico se basa en el cuadro clínico, la medición plasmática de sustancias bioactivas, la imagenología y la histología. En presencia de SC, la determinación del ácido 5-oh-indol acético (5-OHIA) en orina de 24 h tiene una alta especificidad (88%), con sensibilidad de 35 a 70%. Es de baja sensibilidad en los TNE de intestino anterior y posterior. La medición de cromogranina A en suero (glicoproteína almacenada en gránulos secretores de las células neuroendocrinas) tiene alta sensibilidad, pero baja especificidad. Su utilidad es limitada dado que sus niveles plasmáticos no se correlacionan con el grado tumoral, sus valores de laboratorio son de difícil estandarización y rara vez se usa para decidir conductas clínicas. No se recomienda como método de *screening* y su principal uso reside en su valor predictivo negativo o para el seguimiento de la respuesta a tratamiento en pacientes con diagnóstico ya confirmado.

El estudio con Galio-68 DOTATATE PET CT y el Octreoscan cintigrafía que utiliza octreotride, análogo de somatostatina (STT), marcado con Indio-111, son los métodos de elección para el diagnóstico del tumor primario y sus metástasis, así también como para su etapificación, la predicción y monitoreo de respuesta a tratamiento

con análogos de STT y para la confirmación del diagnóstico de TNE en presencia de lesiones anatómicas sospechosas. El Galio-68 DOTATATE PET CT tiene sensibilidad y especificidad de 93 y 95%, respectivamente y aporta una mejor resolución espacial, incluyendo lesiones menores de 15 mm. La sensibilidad del Octreoscan es cercana al 80% (> 90% en pacientes con SC), pero cae a menos del 35% en tumores menores de 15 mm. Si bien Octreoscan y Galio-68 DOTATATE PET CT aportan valiosa información en el estudio de la mayoría de los TNE, su alto costo y la mejor calidad de los actuales estudios imagenológicos hacen recomendable restringir su uso, reservándolo para:

- a) Detección de metástasis en presencia de TNE primarios de alta agresividad: TNE gástricos tipo 3, TNE de intestino delgado y apendiculares o rectales mayores de 2 cm o TNE de colon.
- b) Detección del tumor primario en presencia de metástasis hepáticas o SC.
- c) Evaluación de la expresión de receptores tumorales a STT.

La sensibilidad tanto del Octreoscan como del Galio-68 DOTATATE PET CT depende directamente de la expresión de receptores de somatostatina por las células tumorales, de manera que en tumores indiferenciados y de alto grado (G3 de clasificación de OMS), que son la minoría de los TNE, y cuya expresión de receptores de STT es más baja, su sensibilidad es menor. En estos casos, el estudio se puede complementar con FDG PET CT (2-fluorine-18- fluoro-2-deoxi-D-glucosa).

Para el diagnóstico del tumor primario o sus metástasis, la estrategia es multimodal, con rendimientos variables dependiendo de la ubicación, el tamaño, el grado de diseminación y la presentación clínica del tumor. La resonancia magnética (RM) y la tomografía axial computada (TAC) son útiles para el diagnóstico de metástasis hepáticas (rendimiento algo superior para RM), el compromiso peritoneal (algo superior la TAC) y el compromiso mesentérico por fibrosis y reacción desmoplástica característica (sensibilidad de alrededor del 80%). En su conjunto estos métodos, sumados a enteroclisia por TAC, cápsula endoscópica, enteroscopia de doble balón, arteriografía y otros, pueden identificar hasta 10 a 15% más de tumores primarios no identificados por el Octreoscan. La endosonografía tiene su mayor rendimiento en el estudio de TNE de duodeno-páncreas (sensibilidades de 60 y 90%, respectivamente) y recto. La cintigrafía ósea con tecnecio-99-MDP, tiene alta sensibilidad para la detección de metástasis óseas (> 90%).

## **Características y tratamiento del tumor primario**

### ***TNE gástricos***

Los TNE gástricos (TNEG) corresponden al 8% de los TNE gastrointestinales (TNE-GI), son más frecuentes en mayores de 60 años y se presentan como nódulos submucosos que pueden estar ulcerados.

Los de tipo 1 son los más frecuentes (65% de los TNEG), de predominio en mujeres, tienden a recurrir y generalmente son polipoideos. Se asocian a gastritis crónica atrófica e hipergastrinemia (1-7% de los casos con gastritis crónica atrófica desarrollan

un TNEG). Son generalmente múltiples, menores de 1 cm y se ubican en fondo y/o cuerpo. La mayoría son Grado 1 (clasificación de la OMS) y su comportamiento es benigno (sobrevida a 5 años > 95%).

Los de tipo 2 (14% de los TNEG), presentan también un comportamiento benigno aunque pueden ser Grado 1 ó 2 (clasificación de la OMS) y se asocian a hipergastrinemia secundaria al síndrome de Zollinger-Ellison y a MEN I; son en general menores de 1 cm, se presentan a una edad promedio de 50 años y tienen una supervivencia a 5 años entre 70 y 90%. En ambos casos (TNEG tipo 1 y 2) el tratamiento consiste en la sola observación y control periódico (endoscopia anual) o bien la resección endoscópica (tumores menores de 2 cm y menos de 5 lesiones), o quirúrgica en tumores mayores de 2 cm o más de 5 lesiones, considerando la antrectomía si aparecen nuevas lesiones durante el seguimiento posterior. En tumores mayores de 2 cm, si se opta por tratamiento endoscópico, se recomienda endosonografía previa.

Los tipo 3 (esporádicos, gastrinemia normal) corresponden a 21% de los TNEG, son generalmente únicos, más frecuentes en hombres mayores de 50 años, se ubican en el antro o fondo, son de mayor tamaño, Grado 3 (clasificación OMS) con comportamiento agresivo (24-55% metástasis, 33% supervivencia a 5 años). Se tratan con resección quirúrgica amplia en forma similar a un adenocarcinoma.

### ***TNE duodenales y de yeyuno proximal***

Los TNE duodenales y de yeyuno proximal son infrecuentes (menos del 2% de los TNE-GI) y de comportamiento agresivo (40% metástasis locales o a distancia si son mayores de 2 cm). El 75% corresponde a Grado 1 o 2 (OMS). Los más frecuentes son los gastrinomas duodenales, 30% asociados a MEN I, NF-1 o a síndrome de Zollinger-Ellison. El tratamiento es quirúrgico.

### ***TNE de íleon y yeyuno distal***

Los TNE de íleon y yeyuno distal con frecuencia se diagnostican en forma tardía (metástasis, SC o durante cirugía indicada por complicación abdominal), y hasta en 30% de los casos se asocian a otro tumor no carcinóide o a multicentricidad. El riesgo relativo es algo mayor en familiares de primer grado de un caso índice. Suelen presentarse con metástasis aún con primarios menores de 1 cm (60% locales, 16% distantes). La gran mayoría se ubica a menos de 60 cm de la válvula ileocecal. Corresponden al 45% de los TNE-GI y al 30% de todos los tumores del intestino delgado, constituyéndose como el principal tumor primario a este nivel. Su supervivencia a 5 años es de 60% (30% si existen metástasis hepáticas). El tratamiento es principalmente quirúrgico, asociado al manejo del SC y las metástasis.

### ***TNE apendiculares***

Los TNE apendiculares (8% de los TNE-GI) se presentan en general como un hallazgo durante la apendicectomía (0,3% de éstas). El tratamiento es quirúrgico: apendicectomía si es menor de 2 cm; hemicolectomía si es de mayor de 2 cm, se asocia a presencia de adenopatías locales, histología atípica, invasión de la muscular propia de la base apendicular o tiene compromiso del meso apéndice (aunque estas últimas dos indicaciones son discutibles).

***TNE de colon***

Los TNE de colon corresponden al 14% de los TNE-GI y la mitad de ellos son cecales. Tienden a tener un comportamiento agresivo (sobrevida a 5 años: 76-72 y 30% para enfermedad local, regional y distante, respectivamente) y clínicamente se presentan como complicación abdominal o masa. El tratamiento es quirúrgico en forma similar a un adenocarcinoma.

***TNE rectales***

El 50% de los TNE rectales es asintomático (hallazgo endoscópico: nódulos submucosos). Corresponden al 22% de los TNEGI y se presentan en promedio a los 50 años de edad. El tratamiento dependerá de su tamaño y la presencia de metástasis: en los menores de 1 cm, basta con la resección local. En los mayores de 2 cm (frecuentemente con metástasis): resección anterior, baja o abdomino perineal.

En lesiones de 1-2 cm la conducta es controvertida: cirugía abierta o resección local amplia dependiendo de la presencia o no de microinvasión vascular o neural, histología atípica, compromiso de muscular propia o la existencia de ganglios linfáticos comprometidos (endosonografía). La supervivencia a 5 años es de 90, 49 y 26% para enfermedad local, regional y distante, respectivamente.

***TNE de páncreas***

Los TNE de páncreas corresponden a 1-3% de las neoplasias de esta glándula y más del 50% son no funcionantes. Le siguen en frecuencia los insulinomas, luego los gastrinomas y otros. El diagnóstico se realiza durante la investigación de síntomas secundarios al efecto de masa local o secundarios a la secreción ectópica de sustancias biológicamente activas, presencia de metástasis o como hallazgo incidental. La mayoría son esporádicos, aunque se pueden asociar a síndromes hereditarios: VHL, MEN I, NF-1. Son más frecuentes entre los 40 y 60 años de edad y salvo los insulinomas, son bien representados en el Octreoscan o Galio-68 DOTATE PET CT. La endosonografía ha demostrado alta sensibilidad en especial para detección de lesiones pequeñas (3 mm) y es una alternativa de estudio si otros métodos imagenológicos no confirman el diagnóstico. En presencia de síntomas por hipersecreción hormonal está indicado el tratamiento con análogos de la STT. Si el tumor primario lo permite o existen metástasis resecables está indicada la cirugía, y si éstas no son resecables, o existe enfermedad avanzada, está aprobado para TNE de páncreas bien diferenciados, avanzados y de curso progresivo el uso de Sunitinib y Everolimus.

**Manejo de la enfermedad metastásica**

Aproximadamente el 40% de los pacientes con TNE se presentan con metástasis a distancia al momento del diagnóstico, o bien éstas aparecen durante su seguimiento, teniendo una supervivencia a 5 años menor del 50%. El tratamiento de estos casos debe tener un enfoque multidisciplinario y que considere la experiencia local, la disponibilidad de tratamientos, la extensión y focalización de las lesiones, el grado tumoral

según clasificación de la OMS, el ritmo de progresión de la enfermedad, la presencia de síntomas y comorbilidades y las preferencias del paciente.

Dada la relativa baja frecuencia de los TNE existen pocos estudios prospectivos randomizados que evalúen la respuesta a tratamiento. Esto es especialmente válido en lo que se refiere al tratamiento quirúrgico local y a las terapias ablativas loco-regionales. En estos casos las recomendaciones se basan en estudios no controlados y representan la opinión de expertos.

Los objetivos del tratamiento de los TNE avanzados metastásicos no resecables son la paliación de los síntomas y la reducción de la masa tumoral.

1. **Análogos de la somatostatina (ASTT):** Octreotide LAR (Long Acting Release), 10-30 mg im mensual, Lanreotide Autogel, 60-120 mg sc por mes. Dados sus efectos antisecretores e inhibidores del crecimiento tumoral son la primera línea de tratamiento. Los estudios PROMID y CLARINET demostraron su efectividad en el tratamiento de TNEG1-G2 (OMS) de intestino delgado, colon proximal y páncreas, con mejoría de síntomas (80%), estabilización del tamaño tumoral (30-50%) y mejoría significativa de la sobrevida libre de progresión (SLP), comparado con placebo. Durante su tratamiento debe monitorizarse la aparición de coleditiasis.
2. **Interferón alfa 2b:** tiene utilidad para el control de síntomas, asociado a ASTT cuando no ha habido respuesta a éstos.
3. **Everolimus** (inhibidor de mTor): el estudio RADIANT4 demostró su efectividad en TNE enteropancreáticos avanzados sin respuesta a ASTT, lográndose prolongación de SLP (11 meses *versus* 3,9 meses en comparación a placebo).
4. **Terapia sistémica con radionucleótidos (TSR).** La administración de un compuesto formado por un radionucleótido (177-Lutecio, emisor de partículas beta y gama de 2 mm de penetración, vida media 6,7 días) conjugado a un quelante (DOTA) y a un ASTT (Octreotide) permite entregar radiación en forma selectiva a las células tumorales que expresen receptores a somatostatina (80% de los TNE). El estudio NETTER 1, en fase III ha demostrado una significativa prolongación de la SLP y 79% de reducción de riesgo de progresión o muerte, al comparar 177-Lu-DOTATATE más Octreotide, dosis cada 8 semanas, con Octreotide LAR 60 mg cada 4 semanas.
5. **Cirugía y terapias ablativas:** Los diversos métodos de ablación (embolización, quimioembolización, radiofrecuencia) son altamente efectivos para aliviar síntomas y logran además, alrededor de 35% de respuesta tumoral, aunque transitoria (en el rango de 6 a 36 meses). La combinación de estas terapias paliativas pudiera ser beneficiosa en algunos casos seleccionados.
6. **Quimioterapia:** Esquemas basados en Streptozotocina son una opción en TNE pancreáticos G1-G2 con gran carga tumoral o sin respuesta a ASTT. En el caso de los TNE G3 (clasificación OMS) se usa esquemas basados en cisplatino.
7. **Sunitinib** (inhibidor de receptores de tirosin kinasa): En TNE de páncreas avanzados G1-G2 se ha demostrado prolongación de SLP comparado con placebo.

En los TNE metastásicos, cualquiera sea su origen, no hay consenso absoluto acerca de cuándo y qué tipo de terapia implementar.

Dependiendo de cada caso, en líneas generales, una aproximación terapéutica es:

En TNE de reciente diagnóstico y con baja carga tumoral: observación o ASTT.  
 En TNE de reciente diagnóstico con alta carga tumoral: tratamiento de lesiones hepáticas (cirugía, técnicas ablativas) más ASTT.

En TNE conocidos, con enfermedad estable y asintomáticos: observación.

En TNE conocidos, de evolución progresiva: ASTT más TSR, o Everolimus

Infrecuente, pero con dramáticas consecuencias, la crisis carcinoide se puede precipitar por stress quirúrgico o anestésico, manipulación del tumor en relación a terapias paliativas e incluso durante procedimientos menores (broncoscopia, endoscopia digestiva). Se caracteriza por flush, taquiarritmias, compromiso de conciencia, broncoespasmo e hiper o hipotensión. Se previene con octreotide (300 µg vía sc. o 50 µg ev/h iniciados 12 h antes) o se trata durante la crisis (250-500 µg ev/hora). Los betamiméticos pueden agravar el broncoespasmo, por lo que se recomienda el uso de bromuro de ipratropio. De igual modo el uso de catecolaminas y calcio puede agravar la hipotensión a través del estímulo de la liberación de aminas vasoactivas por las células tumorales. Los antihistamínicos y corticoides pueden ser de utilidad.

## Referencias

1. Modlin I, Oberg K, Chung D, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Lancet Oncol* 2008; 9: 61-72.
2. Rinke A, Muller H, Schade-Brittinger C, et al. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of Octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID study group. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4656-63.
3. Zamorano M, Quiroz M, Drolett N, Carrasco C. Neoplasias malignas primarias del apéndice cecal: estudio comparativo entre dos hospitales regionales. *Rev Chil Cir* 2014; 6: 543-8.
4. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, et al. Phase 3 Trial of <sup>177</sup>Lu-Dotatate for midgut neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2017; 376: 125-35.
5. Ramaje J, Ahmed A, Ardill J, et al. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours (NETs). *Gut* 2012; 61: 6-32.
6. Singh S, Asa SL, Dey C, et al. Diagnosis and management of gastrointestinal neuroendocrine tumors: An evidence-based Canadian consensus. *Cancer Treat Rev* 2016; 47: 32-45.
7. Yao J, Fazio N, Singh S, et al. Everolimus for the treatment of advanced, non-functional neuroendocrine tumours of the lung or gastrointestinal tract (RADIANT4): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet* 2016; 387: 968-77.
8. Salazar R, Wiedenmann B, Rindi G, Ruzniewski P. ENETS 2011 Consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine tumors: An update. *Neuroendocrinology* 2012; 95: 71-3.
9. Kunz P, Reidy-Lagunes D, Anthony L, et al. Consensus guidelines for the management and treatment of neuroendocrine tumors. *Pancreas* 2013; 42: 557-77.
10. Kvols L, Brendtro K; North American Neuroendocrine Tumor Society (NANETS). The North American Neuroendocrine Tumor Society (NANETS) guidelines: mission, goals, and process. *Pancreas* 2010; 39: 705-6.

---

# ALERGIA ALIMENTARIA

---

*Dr. Germán Errázuriz Fernández*

## Definición

Reacción adversa a un alimento, desencadenada por una causa inmunológica, la que puede ser mediada por IgE, no mediada por IgE (celular) o en base a un mecanismo mixto.

Esto la diferencia de otras reacciones adversas, no inmunológicas, que pueden presentarse con síntomas similares. El diferenciar una de otra puede ser difícil, teniendo presente que el 25% de la población presenta algún tipo de reacción adversa no inmunológica a algún alimento a lo largo de su vida.

## Epidemiología

En el último siglo las enfermedades alérgicas se han duplicado, y en los últimos 15 años han sufrido un aumento global de 20%, aunque la verdadera prevalencia de la alergia alimentaria (AA) continúa siendo poco clara, debido en gran parte a lo heterogéneo de los criterios diagnósticos utilizados y a la dificultad de establecer un diagnóstico de certeza.

Varios metaanálisis muestran una brecha importante entre las reacciones percibidas como alérgicas y las confirmadas como tales. Esto se debe probablemente a disparidad en el diseño y criterios diagnósticos utilizados, más que a diferencias reales entre distintos grupos poblacionales. En el diagnóstico se tienden a utilizar con frecuencia el test de parches y *prick* test, cuyo resultado positivo muestra sensibilización y no necesariamente alergización. El *gold standard* en el diagnóstico es la provocación con el alimento estudiado, sea a doble ciego placebo-controlado o bien provocación abierta.

En Chile no existen datos de prevalencia obtenidos en base a estos criterios.

## Etiopatogenia

Para poder comprender adecuadamente la etiopatogenia de la alergia alimentaria, es importante comprender cómo funciona el sistema inmune intestinal. El intestino contiene la mayor cantidad de linfocitos e inmunoglobulinas presentes en el organismo, con una superficie de contacto de 300 m<sup>2</sup> en el adulto, lo que implica que una gran cantidad de antígenos (Ag) entran en contacto diariamente con la mucosa intestinal. Todos los alimentos que ingerimos contienen proteínas y carbohidratos potencialmente dañinos, que podrían ser excelentes Ag si se inyectaran vía subcutánea o intramuscular.

El correcto funcionamiento de nuestro sistema inmunológico permite que al entrar éste en contacto con los antígenos de la dieta, se desarrolle una respuesta de supresión inmunológica o tolerancia. El fenómeno de tolerancia se define como supresión de la respuesta inmune celular y humoral que es Ag específica. En el caso contrario, de

reacción contra algún Ag alimentario, esta disfunción lleva al desarrollo de inflamación (respuesta alérgica). Finalmente, sólo un reducido número de alimentos produce la mayoría de las alergias alimentarias.

## Tipos de alergia alimentaria

### 1. Reacción alérgica mediada por IgE

En condiciones normales el antígeno particulado es ingresado en la mucosa intestinal a través de una célula epitelial especializada (célula M), que está sobre el MALT o placa de Peyer, la que presenta el antígeno al macrófago, que a su vez lo traslada al folículo, donde el linfocito T se activa produciendo TGF- $\beta$  (*transforming growth factor*  $\beta$ ), el que produce inhibición en la producción de IgM e IgG en el linfocito B y estimula la producción de IgA secretora que sale al lumen intestinal. En la alergia mediada por IgE se activa la respuesta Th2. Estos linfocitos Th2 activados producirán IL4, IL5 e IL13, lo que hará que el linfocito B produzca IgE en vez de IgA. Linfocitos B sensibilizados e IgE viajan vía linfática, conducto torácico y sistema sanguíneo hacia el intestino, piel y vía respiratoria. La IgE se une a mastocitos y basófilos locales, explicando la reacción sistémica en caso de contacto con el alérgeno vía intestinal.

Estas células Th2, específicas para el Ag, pueden sufrir una expansión clonal lo que mantiene la sensibilización alérgica. En el futuro esta línea celular puede sufrir apoptosis o bien diferenciarse en linfocitos T de memoria. Esto explica que algunas alergias mejoran con la edad (leche, huevo) y otras persisten a lo largo de la vida (maní, mariscos, pescado).

Por otra parte individuos no alérgicos, pueden tener una respuesta Th2 con elevación de IgE transitoria, pero que se contrarresta con una respuesta Th1 al Ag (producción de interferón  $\gamma$ ).

Por último, se puede producir una sensibilización, con presencia de IgE a un determinado alimento, pero sin síntomas, por tanto sin alergización, lo que es importante a tener en consideración en el diagnóstico de alergia (sensibilización sin alergización). Este punto se abordará en detalle en el diagnóstico de AA.

### 2. Reacción no mediada por IgE (celular)

Recibe este nombre debido a la ausencia de IgE específica contra alimentos en suero y piel. Su mecanismo es menos claro, pero el eosinófilo y LT parecen tener un rol importante en su etiopatogenia. Se presenta una elevada producción de IL2, IL 4, interferón  $\gamma$ , TNF  $\alpha$ , lo que estimulan a su vez la respuesta celular auto perpetuando el proceso. El mecanismo por el cual esto ocurre no está bien dilucidado, aunque varios estudios muestran un aumento de la producción de IgM e IgG, en relación con la exposición a Ag, pero por otra parte esto también ocurre en individuos sanos. El rol de estos anticuerpos como marcadores de alergia, no está claro.

### 3. Patología eosinofílica

Se relaciona con el hallazgo de eosinófilos elevados en el epitelio, sea en la vía respiratoria (asma), piel (dermatitis atópica) o mucosa intestinal. Parece haber una



asociación entre esta patología y niveles elevados de IgE específica. El 42% presenta sensibilización en base a IgE contra algún Ag de la dieta (*prick test* o determinación sérica de IgE a alimentos), por lo que pareciera que una proporción de estos pacientes presenta sensibilización previa mediada por IgE contra aeroalérgenos o Ag de la dieta. La asociación de Esofagitis Eosinofílica (EEO) con rinitis alérgica, asma y eczema es de 10 a 70% según distintas publicaciones.

Hay una variación estacional en EEO, lo que pudiera atribuirse a rol de aeroalérgenos.

La célula dendrítica presentadora de Ag activa a los linfocitos T, que responden produciendo IL5 y citoquinas que atraen eosinófilos al lugar, que a su vez producen también IL5 e IL13, cytokines transforming growth factor, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) y TGFβ1.

Un estudio reciente mostró que la determinación de IgG4 en biopsias de esófago de pacientes con EEO es 45 veces mayor que en los controles. Lo mismo sucede con la IgG4 que se deposita en tejidos, la que está aumentada, IgG4 de células plasmáticas e IgG4 circulante. El aumento de esta IgG4 en pacientes con EEO agrega otro posible mediador, además de la IgE en esta patología.

Marcadores tisulares como eotaxin-3, eosinophil-derived neurotoxin (EDN), eosinophil cationic protein (ECP), además de la IL5 e IL 13, podrían jugar un rol en el diagnóstico y evaluación del tratamiento.

## Cuadro clínico

El sistema comprometido con mayor frecuencia en la AA es el tubo digestivo, que puede afectarse en forma parcelar o en toda su extensión, desde la boca al ano. Pueden comprometerse además, la vía respiratoria y la piel. Las manifestaciones pueden ser localizadas a un segmento determinado, o bien extensas, pudiendo hacerse generalizadas, llegando incluso a la anafilaxia.

Los síntomas son en general inespecíficos: dolor abdominal, inapetencia, náuseas, vómitos y diarrea, además de malestar general. Difieren según edad del paciente, tipo de alergia (mediada o no por IgE, patología eosinofílica) y segmento del tracto digestivo más afectado, además de si se acompaña de compromiso de piel y/o respiratorio.

El antecedente de atopia, y especialmente AA en familiares de primer grado, constituye un factor predisponente importante.

### **Edad del paciente y tipo de alergia**

La AA no mediada por IgE (celular) es la más frecuente en edad pediátrica y en general mejora con la edad debido al desarrollo de tolerancia. En cambio, la mediada por IgE es más frecuente en el adulto y tiende a persistir. La AA en adultos puede reflejar persistencia de una alergia que comenzó en edad pediátrica o sensibilización *de novo* a Ag introducidos posteriormente, y que generalmente es mediada por IgE.

La patología eosinofílica, también es más frecuente en pediatría, pero ha tenido un aumento sostenido en adultos.

La leche de vaca, huevo, maní, nueces, trigo y soya, son los principales alérgenos

causantes de AA en edad pediátrica. La alergia al kiwi ha aumentado y es probablemente la fruta que más AA produce. En tanto, mariscos, pescado, maní, nueces, algunas frutas, aditivos y especias son los causantes más frecuentes en adultos.

### ***Síntomas según mecanismo de acción***

Es importante orientarse con respecto a cuál o cuáles segmentos del tracto digestivo están comprometidos, lo mismo plantear si es mediada o no por IgE. La primera produce reacción inmediata que permite relacionarla con la ingesta: vómitos, dolor cólico y diarrea. En ocasiones compromiso respiratorio y de piel: obstrucción laríngea y urticaria. En la AA mediada por células y patología eosinofílica, la aparición de síntomas es tardía respecto a la ingesta, lo que dificulta el diagnóstico.

### ***Según segmento comprometido***

Compromiso esofágico-gástrico: reflujo gastroesofágico, pirosis, disfagia.

Compromiso intestinal: dolor abdominal agudo o crónico, diarrea aguda o crónica, con o sin malabsorción.

Compromiso colónico: rectorragia, dolor cólico.

## **Clasificación según mecanismo de acción y segmento comprometido**

### ***1. Mediada por IgE***

Hipersensibilidad gastrointestinal inmediata.

Síndrome de alergia oral.

Cutánea (urticaria, angioedema).

### ***2. Mediada por IgE y células (patología eosinofílica)***

Esofagitis eosinofílica (EEo).

Gastritis eosinofílica (GEo).

Gastroenteropatía eosinofílica (GEEo)

### ***3. No mediada por IgE (mediada por células)***

Proctocolitis inducida por proteína de la dieta.

Enteropatía inducida por proteína de la dieta.

Enterocolitis inducida por proteína de la dieta.

## **1. Alergia alimentaria mediada por IgE (aparición rápida)**

### ***a. Hipersensibilidad gastrointestinal inmediata***

Se presenta con náuseas, vómitos, dolor abdominal cólico desde minutos a dos horas posterior a la ingesta, seguido de diarrea 2 a 4 h después. Puede acompañarse de prurito oral, especialmente paladar, lengua y labios, además de síntomas respiratorios (edema laríngeo, broncoespasmo), cutáneos (urticaria) y anafilaxia en casos extremos.

Con la ingesta crónica, puede producirse desensibilización parcial, manteniendo

un grado de inflamación intestinal, que da síntomas inespecíficos como inapetencia, dolor abdominal crónico y bajo peso.

### ***b. Síndrome de alergia oral***

Se presenta con prurito y edema discreto confinado a la cavidad oral, en adolescentes y adultos que tienen rinitis alérgica desencadenada por polen (40% de ellos), por la similitud de la proteína del polen con la proteína de algunas frutas. Al ser una proteína termolábil, se produce sólo con ingesta de fruta cruda.

## **2. Alergia alimentaria mediada por IgE y células. Patología eosinofílica del tracto digestivo (aparición retardada, evolución crónica)**

En condiciones normales la presencia de eosinófilos en la mucosa se concentra en intestino delgado y colon derecho, teniendo el esófago nula presencia de estos en su pared. El número de eosinófilos va aumentando hacia distal, pudiendo llegar hasta 30 eosinófilos/campo aumento mayor (cam) en ileon terminal.

La infiltración patológica de eosinófilos en la pared intestinal, se ve en las infecciones por parásitos, pero también en la enfermedad por reflujo gastroesofágico y enfermedad inflamatoria intestinal. Esta infiltración es aún mayor en la AA mediada por IgE, síndromes hipereosinofílicos (que pueden comprometer el tubo digestivo) y la patología eosinofílica del tracto digestivo. Por eso antes de plantear este último diagnóstico deben descartarse las otras causas.

La patología eosinofílica se clasifica según el segmento comprometido. La EEO, es por lejos la forma más frecuente (1% de la población adulta), luego la GEO y GEE. Estas dos últimas pueden tener eosinofilia en sangre.

Los síntomas según el segmento comprometido son dolor abdominal, vómitos, diarrea, alteración del tránsito intestinal, disfagia, o retraso del crecimiento en edad pediátrica. La infiltración puede limitarse a la mucosa, o además, comprometer capa muscular y serosa, con manifestaciones como baja de peso, hemorragia digestiva, estenosis del píloro, obstrucción intestinal, invaginación intestinal, serositis con ascitis y enteropatía perdedora de proteína.

La densidad de infiltración de eosinófilos y su localización en la pared varía según el segmento intestinal afectado y también según la zona geográfica que habite el paciente, por tanto el número de eosinófilos definido como patológico es también motivo de controversia. Esta patología ha adquirido relevancia en los últimos años, haciéndose algunos cambios en la terminología.

Para entender de manera más didáctica la clasificación, debemos tener claros algunos conceptos:

### ***Terminología***

*Patologías con presencia de eosinófilos en tejido*

- Eosinofilia esofágica (EEO).
- Enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE).
- Eosinofilia esofágica que responde a inhibidores de bomba de protones (PPI- REE).

### *Patología eosinofílica propiamente tal*

- Esofagitis eosinofílica (EEo).
- Gastritis eosinofílica (GEO).
- Gastroenteropatía eosinofílica (GEEo).

EEo, ERGE, PPI-REE si bien se presentan con infiltración eosinofílica en el tejido, no se consideran dentro de la patología eosinofílica. Nos referiremos brevemente a estas entidades

#### **a. Eosinofilia esofágica**

Es una descripción histológica, que se ve en enfermedad celíaca, enfermedad de Crohn, hipersensibilidad por drogas, acalasia, vasculitis, enfermedad del colágeno y síndromes hipereosinofílicos. Debe diferenciarse de las patologías eosinofílica del tracto digestivo.

#### **b. ERGE**

Clásicamente se describe un número de Eos en la mucosa < 15/campo, pero hay pacientes que tienen un número elevado > 15/campo, lo que puede generar confusión en el diagnóstico. La presencia de pHmetría anormal y respuesta a PPI, son relevantes en el diagnóstico de este cuadro.

#### **c. Eosinofilia esofágica que responde a inhibidores de bomba de protones (PPI-REE)**

Presentan > 15 Eos/campo, con pHmetría normal y respuesta a uso de PPI. No está claro si PPI-REE representa a una ERGE no identificada por tener pHmetría esofágica normal, o bien corresponde a un subtipo de EEo. El ácido gástrico podría actuar como gatillante de EEo debido al daño del epitelio esofágico, exponiendo la mucosa a alérgenos alimentarios, por tanto los PPI podrían tener un efecto restaurativo de la mucosa y de su función como barrera, además de un posible efecto antiinflamatorio, independiente de la supresión de ácido

## **Patología Eosinofílica propiamente tal**

### **a. Esofagitis eosinofílica (EEo)**

El cuadro clínico y diagnóstico se abordará en forma separada del resto, de manera de lograr su mejor comprensión.

Hace 3 décadas la infiltración eosinofílica del esófago era considerada patonómica de reflujo. La falta de respuesta a la supresión de ácido, y la mejoría con dieta hipoalérgica, dio luces de la posible etiología alérgica en un grupo de estos pacientes.

La EEo es la más frecuente de las patologías eosinofílicas, con infiltración de eosinófilos limitada al esófago, con alteraciones endoscópicas, histológicas y genéticas, que permiten definirla como una entidad clínico patológica. Las molestias son similares a las del reflujo gastroesofágico (RGE), pero que no responden a PPI, la pHmetría esofágica es normal, y con recuento de eosinófilos en mucosa esofágica >15/campo.

## **Diagnóstico**

### *i. Criterios clínicos*

- Síntomas de ERGE, especialmente en edad pediátrica. En adolescentes y adultos los síntomas son disfagia, dolor torácico, impactación de alimentos, estenosis.
- Persistencia de síntomas post-tratamiento con PPI durante 6 a 8 semanas, lo que lo permite diferenciar de ERGE y PPI-REE.
- pHmetría normal (esta no se solicita de rutina).
- Con frecuencia se asocia a síntomas de atopia: alergia alimentaria, asma, eczema, rinitis. Más frecuente en hombres que mujeres, relación 3:1.

### *ii. Histología*

Deben tomarse 2 a 4 bp en esófago proximal y distal, biopsia en antro gástrico y duodeno, para descartar GEEo.

### *Criterios histológicos*

- Presencia >15 Eos/cam en esófago.
- Persistencia de Eos en mucosa post-tratamiento con PPI durante 6 a 8 semanas.
- Deben haberse excluido otras causas de infiltración por Eos.

El patólogo debería reportar todas las anomalías que encuentre. Dentro de estas son de importancia la descripción de presencia *peak* de Eos (obtenidas del área de mayor densidad de Eos), agrupación superficial de Eos, microabscesos de Eos, gránulos extracelulares de Eos, hiperplasia celular basal, elongación de papilas y fibrosis de la lámina propia. La descripción de estos hallazgos es de importancia para el clínico, dado que en ocasiones el paciente puede tener clínica muy sugerente de EEo, pero menos de 15 Eos/campo en la biopsia. En estos casos la descripción de estos otros hallazgos histológicos sugerentes es de gran ayuda para plantear el diagnóstico de EEo.

iii. Algunos hallazgos endoscópicos, aunque no considerados dentro de los criterios diagnósticos, pueden sugerir EEo: presencia de anillos o traquealización, anillos transitorios o pliegues, exudado blanquecino, surcos longitudinales, edema, estrechamiento del lumen, laceración de la mucosa al paso del endoscopio.

La Rx EED con bario, no ayuda en el diagnóstico, salvo en presencia de estenosis, sobre todo en esófago cervical.

### *iv. Prick test e IgE específica*

La sensibilización contra Ag de la dieta y aeroalérgenos es frecuente en la EEo, GEEo y GEEo, pero la utilidad de su medición como posible ayuda en el diagnóstico y tratamiento en cuanto a que permita la suspensión de alimentos en base a este criterio, no está aclarada ni recomendada de rutina.

## **b. Gastritis eosinofílica (GEEo)**

Se presenta como dolor abdominal, anorexia, saciedad precoz, hematemesis y obstrucción pilórica si la infiltración eosinofílica sobrepasa la mucosa hasta la muscular o serosa.

### ***c. Gastroenteropatía eosinofílica (GEEo)***

Es infrecuente, sin diferencias de sexo, a cualquier edad, aunque generalmente se presenta en adultos entre 30 y 50 años. Implica compromiso más extenso, con síntomas dependientes de la extensión y profundidad de la infiltración. Los segmentos habitualmente comprometidos son estómago y duodeno, limitado en la mayoría a mucosa y submucosa, manifestándose con dolor (90% de los pacientes), náuseas y vómitos (57%), diarrea (52%), distensión, baja de peso, malabsorción, enteropatía perdedora de proteína y sangramiento. Infrecuente es la infiltración de la capa muscular, produciendo estenosis, y excepcional es la afectación de serosas, lo que implica compromiso transmural, produciéndose ascitis, con líquido rico en eosinófilos 50-80% de estos pacientes tienen además, eosinofilia periférica y 50% se acompaña de EEO.

## **3. Alergia alimentaria No Mediada por IgE (como regla tienen IgE específica negativa y se ven en edad pediátrica)**

### ***a. Proctocolitis alérgica***

Preferentemente en lactantes entre las 2 y 8 semanas de vida, 60% de ellos alimentados con leche materna. Se presenta con estrías de sangre y mucosidades en las deposiciones, por lo demás con buen estado general. Excelente pronóstico y la gran mayoría están desensibilizados al año de edad.

### ***b. Enteropatía inducida por proteína***

En lactantes, posterior a la introducción de la leche de vaca, con compromiso del intestino delgado. Los síntomas son diarrea crónica y malabsorción (anemia, hipoproteinemia y deficiencia de vitamina K), vómitos, inapetencia y mal incremento ponderal. También puede ser desencadenada por soya u otras proteínas. El cuadro clínico es similar a la enfermedad celíaca, pero a menor edad. A la edad de 2 años, la mayoría está asintomático y toleran reintroducción de la proteína que la ocasiona.

### ***c. Enterocolitis inducida por proteína***

Similar a la enteropatía, pero de mayor gravedad. Alrededor de 2 h post-ingesta aparecen vómitos, diarrea abundante, llegando con frecuencia a la deshidratación, incluso hipotensión y acidosis metabólica. Se confunde con sepsis y enfermedad metabólica descompensada, siendo la clave en el diagnóstico la rápida mejoría con el régimen cero, y la reaparición de los síntomas al realimentar. Al igual que la enteropatía, a los 2 años de edad toleran la proteína causante.

## **Diagnóstico de la alergia alimentaria**

Es importante excluir otros cuadros que se presentan con síntomas similares: reacciones adversas, intolerancia de causa no inmunológica (lactosa), causas anatómicas, funcionales, infecciosas, inflamatorias (Crohn, colitis ulcerosa), malignas y metabólicas entre otras. La historia familiar o personal de atopia, es un elemento importante. Una alergia alimentaria sin este antecedente, es improbable.

El diagnóstico es principalmente clínico, corroborado con la provocación a doble ciego placebo-controlado (DBPCFC) con el alimento en cuestión. Esta prueba constituye el *gold standard*, que es difícil de efectuar, utilizándose sólo excepcionalmente. En la práctica general se hace una provocación abierta. En los pacientes con molestias leves, el test de provocación puede tener un resultado incierto y los pacientes con reacciones severas tienden a ser excluidos del test, y no se consideran en la mayoría de las publicaciones. Estos factores explican la diversidad de diseños de estudios y aproximaciones diagnósticas en la AA.

El diagnóstico de la alergia debería ser clínico, efectuando en lo posible una DBPCFC o provocación abierta para comprobarlo.

En la alergia mediada por IgE, si los síntomas son bastante claros y relacionados con la ingesta de un alimento específico, la presencia de IgE o *prick* test positivos a este alimento, pueden ser de ayuda en apoyar el diagnóstico. Por otra parte, una IgE específica o *prick* test positivos, sin un cuadro clínico compatible, pueden corresponder sólo a sensibilización y no necesariamente a alergización, conduciendo su mala interpretación a confusión y un diagnóstico errado.

En relación con la alergia no mediada por IgE, la utilidad de los test de parche permanece incierta y no se recomienda su uso para el diagnóstico.

Un resultado negativo de estos test puede ser de ayuda para descartar una AA dado su alto valor predictivo negativo.

## Exámenes diagnósticos

**1. La determinación de niveles de IgE total** no es de utilidad en el diagnóstico, y no debe utilizarse con este fin.

### **2. Determinación de niveles de IgE específica**

Su utilidad está confinada a la alergia mediada por IgE y puede ser de ayuda en la patología eosinofílica. El encontrar niveles elevados de IgE para un Ag específico, habla de sensibilización, pero no necesariamente alergización. Si se acompaña de un cuadro clínico compatible, apoya el diagnóstico de AA a ese alimento.

### *Problemas*

No hay test estandarizados y comparables, por tanto existen diferentes valores entre los distintos laboratorios. La falsa interpretación de un resultado positivo puede llevar a error diagnóstico y la implementación de dietas restrictivas innecesarias.

### *Utilidad*

- Su mayor utilidad está dada por su alto valor predictivo negativo, el que ayuda a plantear la improbabilidad de una AA mediada por IgE.
- Una clara asociación sintomática con la ingesta del alimento causante, sumado a la presencia de IgE positiva en valor elevado apoya el diagnóstico.
- Una IgE específica positiva en valor elevado por sobre 32 kU/l es probable que se relacione a alergización, por tanto al efectuar el test de provocación deben tomarse precauciones por el riesgo de reacción.

- Descenso de 50% en los niveles de IgE específica, implica que probablemente se desarrolló tolerancia y podría intentarse reintroducción del alimento en cuestión.
- En la esofagitis o gastroenteropatía eosinofílica una IgE específica positiva puede ser de ayuda en determinar el posible antígeno involucrado.

### **3. Prick test**

Determina presencia de IgE específica en mastocitos de la piel, por tanto su positividad no necesariamente representa lo que está sucediendo en el tracto digestivo. Su utilidad es similar a la de IgE sérica descrita en el punto anterior.

#### *Problemas*

Al igual que en la determinación de IgE específica no hay reactivos estandarizados, ni hay normas de administración ni interpretación de sus resultados. Tiene una alta sensibilidad, pero bajo valor predictivo positivo, por tanto su interpretación errónea, lleva a sobrediagnóstico.

#### *Utilidad*

- Similar a lo descrito para la IgE específica.
- Alto valor predictivo negativo, al igual que la IgE específica, un resultado negativo para un alimento específico hace poco probable una alergia causada por este.

### **4. Test de parche (evalúa respuesta celular)**

#### *Problemas*

No hay reactivos estandarizados, ni normas en la administración ni interpretación de los resultados. Alto número de resultados falsos positivos, por tanto un bajo valor predictivo positivo. Su utilidad es muy discutible y no se recomienda en el diagnóstico ni en la implementación de dietas, que por lo general resultan ser en exceso restrictivas.

El uso combinado de IgE, *prick test* y test de parche, a pesar de solicitarse ampliamente, cuenta con escasa evidencia, de manera que no se recomienda.

#### *Utilidad*

Sólo podría ser utilidad si hay un resultado positivo de manera exclusiva para la proteína que se busca y este hallazgo es concordante con el cuadro clínico y se presenta un respuesta clínica al suspender el alimento en cuestión.

### **5. Imágenes**

Los hallazgos son inespecíficos. La ecografía puede mostrar engrosamiento de la pared intestinal en la patología eosinofílica, así como linfonodos mesentéricos y ascitis si hay compromiso de serosas.

En el tránsito intestinal pueden verse engrosamiento de los pliegues, irregularidad en la pared y estenosis.

En el TAC alteraciones similares al tránsito, además de engrosamiento de la pared intestinal.



## 6. Endoscopia

En general no se ven alteraciones excepto en la patología eosinofílica que puede tener alteraciones macroscópicas. La EEo ya fue analizada. En la GEEo el hallazgo más frecuente es el eritema de la mucosa y zonas irregulares eritematosas en ésta, que corresponden a áreas infiltradas por eosinófilos, especialmente en la segunda porción del duodeno que es la que se afecta con mayor frecuencia.

## 7. Anatomía patológica

### a. Alergia mediada por IgE

La biopsia es en general normal, al no haber exposición al Ag, por tanto no es de ayuda en el diagnóstico.

### b. Patología eosinofílica

*Esofagitis eosinofílica:* Ya analizada.

*Gastritis eosinofílica:* Los síntomas se relacionan a la profundidad de la infiltración y segmentos comprometidos. La mucosa y lámina propia se afectan con mayor frecuencia, aunque la infiltración eosinofílica de la submucosa es más específica de alergia. Se requiere la presencia de más de 20-30 eosinófilos en mucosa y submucosa, especialmente en antro para plantear el diagnóstico.

*Gastroenteropatía eosinofílica:* Infiltración por eosinófilos desde esófago hasta recto, siendo el segmento más frecuentemente comprometido la segunda porción del duodeno. El recuento de eosinófilos es similar al de la GEo.

*Proctocolitis eosinofílica:* Presencia de más de 30 eosinófilos por campo de aumento mayor en mucosa y submucosa.

### c. Patología no mediada por IgE

*Enteropatía y enterocolitis por proteína de la dieta:* La biopsia es inespecífica, pudiendo encontrarse atrofia de vellosidades, infiltración linfocitaria y linfocitos intraepiteliales, similar a la enfermedad celíaca, pero menos pronunciado, además de presencia de eosinófilos en cantidad variable.

## 8. Existen otros test que incluyen

Pruebas de estimulación *in vitro*, provocación endoscópica con inyección del Ag en la mucosa intestinal, pero su uso no se recomienda en la práctica diaria.

## Resumen de Tips en el diagnóstico

### 1. Alergia mediada por IgE

- Síntomas antes de 4 h post-ingesta del alimento causante.
- IgE específica y *prick* test son de utilidad.

2. *Esofagitis eosinofílica*
  - Síntomas sugerentes de ERGE, disfagia, impactación de alimento.
  - Persistencia de síntomas post-tratamiento con PPI durante 6 a 8 semanas.
  - pHmetría normal (esta no se solicita de rutina).
  - Presencia > 15 Eos/campo en biopsia de esófago.
  - IgE específica y *prick* test son de utilidad.
3. *Alergia no mediada por IgE*
  - Diagnóstico es clínico.
  - Histología, IgE específica y test de parche no son de utilidad.

## **Tratamiento**

### **1. Suspensión del alimento**

La suspensión del alimento causante es el único tratamiento claramente efectivo. Aunque cualquier alimento puede ocasionar alergia, los más frecuentes son un grupo de seis alimentos: leche, soya, huevo, frutos secos, pescado-mariscos y trigo. Tener especial cuidado en la suspensión de varios alimentos sin un fundamento claro, lo que puede llevar a deficiencias nutricionales importantes.

### **2. Educación**

Dar una dieta balanceada para evitar malnutrición.

### **3. Inmunoterapia**

- a. Desensibilización vía oral. *Podría intentarse.*
- b. Cromoglicato para evitar degranulación del mastocito y basófilo. *No se recomienda su uso.*
- c. Desensibilización subcutánea. *No se recomienda su uso.*

### **4. Fármacos**

- a. Antihistamínicos para tratar síntomas de alergia mediada por IgE.
- b. Corticoides inhalatorios deglutidos y prednisona.

## **Tratamiento según mecanismo de acción**

### **Mediada por IgE**

#### **1. Suspensión del alimento causante**

En los casos leves y moderados es suficiente con esta conducta. En casos severos se debe instruir al paciente en el uso de adrenalina subcutánea para evitar una reacción anafiláctica en caso de ingesta accidental.

El test de provocación puede intentarse después de un año en los casos leves o moderados, aunque debe considerarse que la alergia puede persistir años o de por vida.

## 2. Desensibilización

Existen experiencias alentadoras en el desarrollo de tolerancia, mediante la introducción diaria y gradual del alimento, en cantidades muy bajas (0,02 mg/d en el caso de leche de vaca y 0,006 mg/d para el huevo). El paciente llega a tolerar cantidades variables de la proteína con desensibilización parcial, lo cual tiene como objetivo impedir la anafilaxia en caso de ingesta accidental e incluso algunos pacientes llegan a tolerar cantidades mayores. Es importante no suspender la administración, dado que al hacerlo se reproduce la sensibilización.

### **Patología eosinofílica**

Considerar que una parte importante de los pacientes se sensibilizan contra Ag de la dieta y aeroalérgenos. Su etiopatogenia se debe a la sensibilización en contra de una o varias proteínas de la dieta, por tanto al suspenderlos mejora, pero en otros no se produce respuesta con el uso de dietas hipoalergénicas, por tanto deben haber otros mecanismos patogénicos involucrados.

#### 1. Suspensión del alimento o alimentos supuestamente responsables

Puede usarse 3 modalidades:

- a. Suspender un alimento a la vez.
- b. Suspensión del grupo de alimentos más frecuentes que producen alergia. En niños se suspende el grupo de 6 alimentos: leche, soya, pescado-mariscos, huevo, frutos secos, trigo. La respuesta a esta medida es efectiva, lográndose una resolución de los síntomas en parte importante de los pacientes.  
El grupo de alimentos más frecuentemente involucrados en el adulto son mariscos, pescado, frutos secos y algunas frutas.  
Podría ser de ayuda la presencia de IgE específica o *prick* test claramente positivos como orientación en la dieta de suspensión.
- c. Uso de dietas elementales en base a aminoácidos, parece ser la forma más efectiva de tratamiento dietario. Indicado en casos severos o falta de respuesta a las medidas anteriores.  
La duración de estas dietas no está determinada. La restricción de alimentos puede ser por un plazo determinado, pero algunos pacientes necesitarán suspensión de por vida.

## 2. Fármacos

### *Esofagitis eosinofílica*

- a. Inhibidores de la bomba de protones

Es recomendable como parte del tratamiento inicial. Como se comentó en Diagnóstico, esto permitirá diferenciar la EEO de ERGE y PPI-REE, además como corticoterapia para disminuir o aliviar las molestias ocasionadas por la ERGE que puede acompañar a la EEO.

La dosis recomendada es de 20-40 mg 1 a 2 v/día por 8 a 12 semanas en adultos y 1 mg/kg dosis 2 v/día 8-21 semanas, sin sobrepasar dosis de adultos.

## b. Corticoides de uso tópico

- *La fluticasona o budesonida de uso inhalatorio*, deglutida o bien preparados de fluticasona para uso oral, dan buenos resultados, lo mismo en la gastritis eosinofílica.

<i>Fluticasona</i>	Niños	88-440 mcg 2-4/día, hasta dosis adultos
	Adultos	440-880 mcg 2 v/día
<i>Budesonida (suspensión viscosa)</i>	Niños	1 mg/d en dos dosis
	Adultos	2 mg/d en dos dosis

Se debe instruir al paciente en administrar el inhalador en la boca mientras retiene la respiración y luego deglutirlo. Se usa por 6-8 semanas, luego de lo cual se reevalúa. Otra alternativa es la budesonida oral, en proporción de 1 mg/2 ml mezclado con 5 g de sucralosa, con lo que se obtiene una mezcla viscosa fácil de deglutir.

## c. Tratamiento mantención

Posibles indicaciones son estenosis esofágica, estenosis previa que requirió dilataciones, impactación del bolo alimentario que requirió endoscopia, presencia de síntomas severos. En estos casos se recomienda 800 mcg de budesonida inhalatoria/día fraccionado en 2 dosis o 1 mg al día oral, ajustando dosis según evolución. En niños las dosis son menores.

- d. En casos severos de EEO, GEO y GEEo, el uso de corticoides sistémicos (prednisona 20-40 mg/d) con descenso gradual en varias semanas puede ser de utilidad, pero los síntomas pueden reaparecer al suspenderlos, por lo que un grupo de pacientes requiere de tratamiento a largo plazo con dosis bajas. Hay reportes con buenos resultados con el uso de montelukast, pero se necesitan más estudios para poder recomendar su uso, lo mismo con el uso de cromoglicato, bloqueadores de receptor de leucotrienos y Anticuerpos monoclonales (mepolizumab, reslizumab, omalizumab).

***Mediada por células***

La suspensión por al menos 6-12 meses de la proteína causante es el único tratamiento disponible efectivo. En general, se desarrolla tolerancia por lo que es posible en la mayoría de los casos la reintroducción del alimento después de un lapso de meses a años.

---

## Referencias

1. Branum A, Lukacs S. Food allergy among children in the United States. *Pediatrics* 2009; 124: 1549-55.
2. Rona R, Keil T, Summers C, et al. The prevalence of food allergy: a meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 638-46.
3. Chafen J, Newberry S, Riedl M, et al. Diagnosing and managing common food allergies: a systematic review. *JAMA* 2010; 303: 1848-56.
4. Mayer L. Mucosal immunity and gastrointestinal antigen processing. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 30 (Suppl): S4-S12.
5. Dellon E, Gonsalves N, Hirano I, et al. ACG Clinical Guideline: evidenced based approach to the diagnosis and management of esophageal eosinophilia and eosinophilic esophagitis (EoE). *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 679-92.
6. Zhang L, Duan L, Ding S, et al. Eosinophilic gastroenteritis: Clinical manifestations and morphological characteristics, a retrospective study of 42 patients. *Scan J Gastroenterol* 2011; 46: 1074-80.
7. Koletzko S, Niggemann B, Arato A, et al. Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN G I Committee practical guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 55: 221-9.
8. Clayton F, Fang J, Gleich G, et al. Eosinophilic esophagitis in adults is associated with IgG4 and not mediated by IgE. *Gastroenterology* 2014; 147: 602-9.
9. Furuta G, Liacouras C, Collins M, et al. Eosinophilic esophagitis in children and adults: a systematic review and consensus recommendations for diagnosis and treatment. *Gastroenterology* 2007; 133: 1342-63.
10. Liacouras C, Furuta G, Hirano I, et al. Eosinophilic esophagitis: updated consensus recommendations for children and adults. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128: 3-20.

---

# ENFERMEDAD CELÍACA

---

*Drs. Juan Carlos Weitz Vattuone y Ernesto Guiraldes Camerati*

## Definición

La enfermedad celíaca (EC) es una enfermedad sistémica crónica mediada por inmunidad, originada por la ingestión de gliadina -la proteína del trigo- así como por prolaminas relacionadas a ésta, en individuos genéticamente predispuestos. Gluten es la denominación general utilizada para las proteínas que se encuentran en los cereales: trigo, cebada, centeno y triticale.

La enfermedad se caracteriza por cursar con una combinación variable de manifestaciones clínicas dependientes del gluten, de las cuales la enteropatía está siempre presente; por presentar anticuerpos específicos circulantes, y porque los individuos que la padecen manifiestan los haplotipos DQ2 y/o DQ8 del sistema del antígeno leucocitario humano.

Existe suficiente evidencia como para postular un rol prevalente de otros factores exógenos, además del gluten en la patogenia de la enfermedad celíaca. Entre éstos, ciertos agentes infecciosos, concretamente ciertos virus (Rotavirus, Adenovirus, Reovirus) son candidatos predilectos. Factores como: intervenciones quirúrgicas, el embarazo y el uso terapéutico de interferón alfa han sido asimismo propuestos como gatillantes de la aparición clínica de la enfermedad. Más recientemente se ha considerado un probable papel patogénico de la microbiota, aunque la exacta naturaleza de la relación no ha sido aún confirmada. Este tema está en activa investigación. Tanto la microbiota como la lactancia materna y los antibióticos aparecen como probables factores que pueden influir, tempranamente en la vida del individuo, el desarrollo de tolerancia oral al gluten.

## Epidemiología

La EC es una de las enfermedades crónicas más comunes que afectan a la humanidad. Su prevalencia global en el mundo occidental, citada por múltiples autores, es aproximadamente 1% de la población, con una gran dispersión de cifras. Es superior en regiones donde coinciden una elevada frecuencia de HLA-DQ2 (o la suma de DQ2 y DQ8) y un alto consumo de trigo. Estudios en Europa muestran una frecuencia global de 1% con rango de 0,3 a 2,4%. La prevalencia en Asia, según metaanálisis reciente, es de 0,5%, siendo muy superior en el norte del subcontinente indio así como en Irán y el Cercano Oriente, que en el Extremo Oriente de ese continente. En los saharauí del norte de África, se reporta una frecuencia de hasta 5,6%, lo que contrasta con una prevalencia casi nula en el África subsahariana. En Latinoamérica varía de 0,46 a 0,64%. En nuestro país, la prevalencia es de 0,6%, similar cifra que en Argentina. Estudios norteamericanos, así como europeos han demostrado que la prevalencia de la EC ha aumentado en las últimas 4 décadas.

Existen grupos de mayor prevalencia que en población general como los familiares

de primer grado de los celíacos (5,5 a 15%); lo mismo ocurre con algunas patologías como la diabetes mellitus tipo I (3-16%); tiroiditis autoinmune (3,2-9,3%); trisomía 21 (3,5-6%), síndrome de Turner (2,7-7,9%), síndrome Williams-Beuren (2,2 a 4,1%) y otras enfermedades de tipo autoinmune.

## Patogenia

La EC es un trastorno multifactorial complejo mediado por linfocitos T. Se sabe que la toxicidad del trigo en la EC reside en la fracción proteica del gluten denominada gliadina, y que la toxicidad de los otros cereales resulta de las prolaminas, cuya composición es parecida a la gliadina. Los péptidos del gluten tienen propiedades inmunogénicas sobre los linfocitos T de la mucosa intestinal en sujetos con EC. Dichos péptidos son ricos en prolina y en glutamina, lo que no sólo les confiere una especial resistencia a las proteasas del tracto gastrointestinal sino que los hace un sustrato particularmente adecuado para la acción de la enzima transglutaminasa tisular intestinal (TG2).

Todo ello permite la reactividad de los péptidos nombrados, con los linfocitos T CD4+ de la mucosa. Probables modificaciones de la permeabilidad intestinal así como la activación del sistema inmune innato anteceden a la respuesta inmune adaptativa. No está claro si el aumento de la permeabilidad intestinal es un fenómeno primario en la EC.

Se ha descrito que el péptido aminoacídico P31-43 y otros péptidos similares de la alfa gliadina inician una respuesta inmune innata, (no relacionada con los linfocitos T ni con la presentación antigénica dependiente de moléculas HLA DQ2/8), la cual se caracteriza por una sobre-expresión del complejo interleuquina 15 (IL-15) por parte de los enterocitos e impulsa la colaboración entre éste y el receptor del factor de crecimiento epidérmico. Este fenómeno predispone a los efectos adversos de la gliadina, los que determinan un aumento de la proliferación de los enterocitos en las criptas y posiblemente también un debilitamiento de las uniones herméticas (*tight junctions*), del epitelio. Por otra parte, las señales de estrés inducidas en el contexto de la actividad innata activan a los linfocitos intraepiteliales del tipo *natural killer*, los que son citotóxicos contra los enterocitos. También se ha invocado que el péptido tóxico P31-43 contribuye a la remodelación patológica de los enterocitos, proceso que entraña una alteración de base de la actina celular.

La respuesta adaptativa, por otra parte, es facilitada por el aumento de la permeabilidad intestinal, que favorece la entrada hacia la lámina propia de péptidos inmunogénicos del gluten, donde éstos experimentan un proceso de deamidación, catalizado por la TG2. Se ha propuesto que la TG2 es liberada tras el daño tisular inducido por la respuesta de los linfocitos T frente a los péptidos no digeridos del gluten. Las células dendríticas, que han sido estimuladas a su vez por la IL-15, intervienen en la presentación de los antígenos derivados del gluten, a los linfocitos T. Esta presentación de antígenos es muy eficaz y está restringida a las células que expresan el complejo mayor de histocompatibilidad HLA-DQ2 o HLA-DQ8. Los linfocitos así activados desencadenan una respuesta Th1 que se manifiesta en la forma

de una cascada inflamatoria con liberación, por parte de células de la lámina propia de metaloproteinasas y otros mediadores que inducen hiperplasia de criptas y daño de las vellosidades. Esta respuesta Th1 se caracteriza por un perfil en que predomina el interferón gama y hay ausencia de IL-10.

Subsecuente a esta serie de eventos se desarrolla una respuesta inflamatoria generalizada en la mucosa del intestino delgado a la que se añade una remodelación del tejido, lo que produce el característico fenotipo de la EC en el intestino delgado, consistente en hipertrofia de las criptas, hipotrofia/atrofia de las vellosidades e infiltración del corion con células inflamatorias.

### **Factores genéticos**

La genética de la EC es compleja, ya que están implicados en la predisposición a la enfermedad al menos 39 genes no HLA, cuyo rol está en estudio, y los genes de histocompatibilidad mayor HLA-DQ2 y DQ8, que están presentes en sobre el 98% de los casos y en 25% de la población general.

Como se ha descrito, la presencia de estos HLA en las células presentadoras de antígenos, es muy importante para la cascada de eventos que se desencadenarán a continuación.

Clínicamente la influencia genética en la EC está reflejada por su mayor incidencia en familiares de 1° y 2° grado que en la población general.

### **Factores de riesgo y prevención**

Actualmente no es posible realizar prevención primaria de EC. Por ahora, el principal predictor de riesgo de EC es el haplotipo HLA. En términos de la calidad de la evidencia disponible, no se pueden hacer recomendaciones definitivas respecto a introducción del gluten u óptima duración de la lactancia materna para la prevención de la EC. Una introducción tardía del gluten en la dieta no evita la enfermedad, pero pareciera demorar su comienzo y posiblemente su gravedad inicial. En algunos estudios y en ciertos grupos de pacientes, una temprana introducción del gluten asociada a lactancia materna de poca duración, parecen conferir un riesgo mayor de subsecuente aparición de EC. Es posible también que la vacunación precoz contra rotavirus constituya un factor independiente que reduce el riesgo de EC.

### **Manifestaciones clínicas**

#### ***Presentación en niños***

Actualmente las formas de presentación de la EC en niños difieren de aquellas que eran clásicas en la literatura y práctica pediátricas. En lactantes y preescolares menores, la EC sigue presentándose con diarrea crónica, vómitos, distensión abdominal, anorexia, irritabilidad y desnutrición progresiva, la que con el tiempo evoluciona a franco retardo del crecimiento en pacientes no tratados.



Actualmente el debut de las manifestaciones de la enfermedad tiende a ser más tardío. Asimismo, la presentación no clásica o “atípica” es más frecuente que antaño. Por ello, no es infrecuente encontrar talla baja como causa aislada de presentación de EC, así como pubertad retardada, y anemia por déficit de hierro. Ocasionalmente, manifestaciones neurológicas específicas constituyen la presentación dominante, como es el caso de la epilepsia asociada a calcificaciones bilaterales en lóbulos occipitales. Otras veces, la hipertransaminasemia aislada –expresión de una hepatitis “criptogénica”– conduce al diagnóstico de EC. Otras formas de presentación incluyen: alopecia areata, aftas orales recurrentes y manifestaciones odontológicas como hipoplasia marcada del esmalte. La dermatitis herpetiforme es una condición dermatológica dependiente de gluten que se manifiesta como erupción pruriginosa simétrica consistente en vesículas herpetiformes con depósitos subepidérmicos granulares de IgA y que tiene evolución crónica. Al menos el 90% de estos pacientes tienen una histopatología de intestino delgado con características de EC.

### ***Presentación en adultos***

Es importante tener presente que la EC se puede manifestar a cualquier edad y el espectro clínico es muy amplio, desde síntomas mínimos o variaciones del laboratorio (anemia crónica, osteopenia, etc), hasta cuadros severos como diarrea crónica grave con baja de peso importante.

Los pacientes pueden presentar síntomas digestivos y extradigestivos. Dentro de los síntomas digestivos: náuseas y vómitos, pirosis (a veces padecen un reflujo gastroesofágico de difícil manejo), meteorismo, dolor abdominal recurrente, diarrea intermitente de larga data, diarrea crónica de meses e incluso años, acompañada o no de baja de peso y signos carenciales (la llamada EC clásica). Alrededor de 5% de los casos refiere constipación crónica.

Los pacientes pueden sufrir sintomatología extradigestiva, que puede acompañar o no a lo digestivo y según sistema los clasificamos en:

*Metabólicos o generales:* Edemas, calambres, astenia, adinamia e irritabilidad.

*Dermatológicos y de mucosas:* Queilosis, aftas recurrentes, glositis, alopecia, psoriasis, vitíligo y dermatitis herpetiforme.

*Endocrinológicos:* Hipo o hipertiroidismo, infertilidad, abortos a repetición, osteopenia y osteoporosis.

*Neuropsiquiátricos:* Neuropatía periférica, ataxia cerebelosa, miositis, ansiedad, depresión.

Además, existen alteraciones del laboratorio como anemia crónica por déficit de hierro o mixta, alteraciones de la coagulación y 20% de los pacientes celíacos presentan elevación de transaminasas.

Se recomienda estudiar a pacientes que padecen determinadas patologías que se asocian a la EC: diabetes mellitus tipo I, trisomía 21, síndrome de Turner, síndrome de Williams, así como varias enfermedades autoinmunes: tiroiditis autoinmune, vitíligo, hepatitis autoinmune, colangitis biliar primaria, polimiositis, entre otras.

## Complicaciones y casos especiales

### *Crisis celíaca*

Es una forma grave de presentación, caracterizada por diarrea intensa, vómitos, deshidratación marcada, con acidosis metabólica, hipocalcemia con tetania, hipoalbuminemia e hipoprotrombinemia con diátesis hemorrágica. Se observa muy rara vez en la actualidad y es más frecuente en niños. Suele ser desencadenada por infección enteral en pacientes celíacos que no adhieren a la dieta sin gluten.

### *Enfermedad celíaca refractaria*

Se considera EC refractaria cuando el paciente, con dieta libre de gluten (comprobada), por más de un año, no tiene mejoría clínica ni histológica. Debe ser manejada por especialista. Se clasifica en tipo 1 cuando los linfocitos intraepiteliales (LIE) son normales y tipo 2 cuando los LIE pierden marcadores CD3, CD8 o receptores T; lo que se asocia a yeyunitis ulcerativa y linfoma.

### *Yeyunitis ulcerativa*

Complicación de muy mal pronóstico, que consiste en ulceraciones del yeyuno e íleon, junto a malabsorción y nula respuesta a la dieta. Se le asocia junto a la EC refractaria al linfoma denominado EATL (Enteropathy-Associated T-cell Lymphoma). Debe ser manejada en un centro hospitalario de alta complejidad y por equipo multidisciplinario.

### *Tumores*

Existe un gran número de estudios al respecto. Si bien los resultados son contradictorios respecto de varios tipos de tumores malignos, hay coincidencia de que los pacientes con EC tienen un riesgo mayor de sufrir linfoma no Hodgkin (linfocito T más que linfocito B) de intestino delgado.

## Diagnóstico

El diagnóstico de la EC se basa en estudio serológico y el estudio histológico de la mucosa duodenal.

Es fundamental que el paciente esté ingiriendo una dieta con gluten en el momento del estudio serológico e histológico, para evitar así los falsos negativos.

### *Estudio serológico*

En la actualidad, las determinaciones más utilizadas son los anticuerpos IgA antiendomio (AE), IgA antitransglutaminasas (AT) e IgA antigliadina deamidada (AGD). Los AE tienen sensibilidad mayor de 90% y especificidad de 98%; los AT sensibilidad y especificidad de 95% aproximadamente. Los AGD tienen sensibilidad entre 91 y 98% y especificidad menor de 95%.

Se sugiere solicitar una de estas técnicas, idealmente AT y adicionalmente niveles de IgA sérica, pues en casos de déficit de esta inmunoglobulina el resultado será un

falso negativo. En casos de déficit de IgA se recomienda solicitar técnicas que miden IgG anti endomisio-antitransglutamina o AGD.

A pesar de la sensibilidad de estas técnicas, existe un pequeño porcentaje de celíacos activos en que la serología es negativa (o sea no dará positivo) y en ellos, debe practicarse endoscopia y biopsias si la clínica lo amerita.

Se ha dejado de utilizar los anticuerpos antigliadina convencionales, por baja especificidad y sensibilidad.

La serología sirve además, para evaluar el cumplimiento de la dieta, ya que se negativiza al cumplirla y se positiviza al ingerir gluten, pero con cierta latencia.

**Estudio endoscópico e histológico**

El paciente sospechoso debe ser sometido a endoscopia y toma de al menos 4 biopsias de la segunda porción de duodeno y 1 o 2 del bulbo duodenal.

La confirmación del diagnóstico se basa en el hallazgo de atrofia de la mucosa duodenal.

En la Tabla 1 se describe la clasificación de Marsh-Oberhuber, la más utilizada actualmente.

**Tabla 1. Clasificación de Marsh-Oberhuber**

Tipo	Histología
Marsh 0	Mucosa normal y arquitectura vellositaria conservada
Marsh I	Mucosa normal y arquitectura vellositaria conservada Aumento de linfocitos intraepiteliales
Marsh II	Similar a la anterior, pero con aumento de profundidad de criptas y aumento de división celular en ellas
Marsh III A	Atrofia parcial de vellosidades. Vellosidades acortadas y romas Leve infiltración linfocítica Criptas alargadas hiperplásicas
Marsh III B	Atrofia subtotal de vellosidades Atrofia de vellosidades, pero aún reconocibles Criptas alargadas con células epiteliales inmaduras
Marsh III C	Atrofia vellositaria total Pérdida completa de vellosidades Criptas severamente hiperplásicas y con infiltrado inflamatorio
Marsh IV	Atrofia total de vellosidades Criptas de profundidad normal, pero hipoplásica

La interpretación de esta clasificación debe correlacionarse con la clínica.

El Marsh tipo I o linfocitosis intraepitelial, es muy inespecífico y puede ser secundario a distintas patologías como giardiasis, cryptosporidiosis, enfermedad de Crohn, alergias alimentarias, uso de antiinflamatorios no esteroideos e incluso por la presencia de *H. pylori*, que al ser erradicado permite normalización del epitelio.

En endoscopia es importante saber reconocer las alteraciones morfológicas de la EC en el intestino delgado, que nos harán sospechar la enfermedad en un paciente al que le han solicitado este examen por síntomas como reflujo gastroesofágico, dispepsia, estudio de anemia o baja de peso, entre otros. Las lesiones de la segunda porción pueden ser únicas o combinadas: disminución de pliegues, festoneado de ellos, surcos, nodularidad, aspecto de mosaico y vasos submucosos visibles. Según nuestra experiencia las más frecuentes son las 3 primeras (60, 59 y 46%, respectivamente). En el bulbo se pueden observar nodularidad y aumento de vasculatura.

La suma de las lesiones endoscópicas del bulbo más aquellas de la segunda porción, tiene una alta correlación con la atrofia de mucosa duodenal.

Se debe recalcar que un aspecto endoscópico normal de la mucosa duodenal no garantiza biopsias sin lesiones y que la sola detección de estas alteraciones no reemplaza el estudio histológico.

La indicación de la cápsula endoscópica o enteroscopia, en las que se pueden detectar las mismas lesiones, se debe reservar para EC refractaria o para detectar complicaciones como la yeyunitis erosiva o neoplasias del intestino delgado.

### ***Estudio genético***

La solicitud de los HLA DQ2 y DQ8 se reserva para individuos en que existe discordancia clínica con el laboratorio, en casos de dudas diagnósticas o estudio familiar.

La interpretación es fundamental pues la negatividad de ellos indica en casi 100% que el paciente no es celíaco, en cambio la presencia de estos HLA, presentes en sobre 25% de población general, no asegura la enfermedad.

### **Tratamiento**

El tratamiento consiste en consumir una dieta libre de gluten de por vida. La aplicación de esta medida debe apoyarse en la explicación de su enfermedad al paciente y a sus familiares directos. El paciente debe estar consciente de lo que significa no seguir la dieta o mantener una dieta incompleta. De esta manera se deben abandonar los productos derivados del trigo, cebada, centeno, además de alimentos que contengan preservantes o aditivos que puedan contener trazas de estos antígenos.

El paciente debe aprender a consultar por el contenido de los alimentos, leer la rotulación, así como interiorizarse de la lista de productos aptos para su consumo, publicados en páginas *web* de sus agrupaciones.

Es importante el aporte de nutricionistas y las agrupaciones de pacientes celíacos, en nuestro país la Fundación Convivir ([www.fundacionconvivir.cl](http://www.fundacionconvivir.cl)) y COACEL ([www.coacel.cl](http://www.coacel.cl)).

Existen estudios que han demostrado que el mejor paciente celíaco (adherente a la dieta y de mejor calidad de vida) es el apoyado fuertemente por su familia, por los grupos de pacientes y por un equipo médico comprometido.

Junto con la dieta sin gluten, en algunos casos se requiere supresión temporal de lactosa; además, al paciente se le deben indicar los suplementos que correspondan según sea el caso: hierro, calcio, vitamina D, multivitamínicos. En algunos pacientes

se debe suplementar la dieta con preparados nutricionales y en los que están muy comprometidos o la respuesta a las medidas generales es escasa, se sugiere usar corticoides en dosis bajas y por breves períodos.

## Nuevas terapias

Las nuevas terapias en desarrollo apuntan a las distintas etapas (pasos) de la patogenia de la EC. Se clasifican, en forma esquemática, en tres tipos:

- I) Terapias intraluminales que reducen la inmunogenicidad del gluten y previenen su absorción por el epitelio. Incluyen:
  - a) Endopeptidasas que hidrolizan los péptidos de la gliadina en polipéptidos pequeños. Como ejemplo, ALV003, proteasa oral que combina dos endopeptidasas (cisteína B-isoforma 2 + propil endopeptidasa).
  - b) Polímeros que secuestran el gluten, como BL-7010, que es no absorbible y de alto peso molecular.
  - c) Antagonistas de la zonulina. El acetato de Larazotide es un octapéptido que inhibe la apertura de las *tight junctions* en intestino delgado.
- II) Inmunoterapias que restauran la tolerancia al gluten. Incluyen al péptido Nexvac que modifica la respuesta de células T al gluten y a COUR-NP-GLI, una nanopartícula que induce tolerancia.
- III) Terapia con inmunomoduladores y con biológicos. El MiK-Beta-1 es un anticuerpo específico anti interleuquina IL-15, la que juega importante rol en la activación de inmunidad innata y adaptativa en EC. El CCX282-B es antagonista de CCR9 (en inglés *chemokine receptor type 9*) cuya acción es bloquear la función de linfocitos T. También está en estudio el uso, en algunos casos graves, de las terapias biológicas: anti-TNF alfa como: infliximab, certolizumab y adalimumab, así como los monoclonales anti CD3, visilizumab, teplizumab y otelixizumab.

## Seguimiento

Una vez diagnosticado el paciente debe controlarse idealmente con serología a los seis meses de llevar dieta sin gluten; para verificar el cumplimiento de la dieta, no es necesario practicar endoscopia con biopsias, pues la mejoría de la mucosa puede demorar hasta un año, en cambio los anticuerpos son más sensibles.

Una vez el paciente está “estabilizado”, se recomienda que se controle con su médico tratante al menos una vez al año. Esto una vez que la enfermedad esté controlada, o sea, que el paciente esté con serología negativa, que denota que no ha habido consumo de alimentos con gluten.

Se debe solicitar el laboratorio básico: hemograma, perfil bioquímico, hepático, tiroides, etc, y anticuerpos antiendomiso y/o antitransglutaminasa. Si el estudio serológico es negativo debe controlarse al año siguiente, si es positivo significa que existe trasgresión alimentaria voluntaria o involuntaria, la que debe investigarse y ser corregida.

## Estudio del grupo familiar

Los familiares directos deben ser estudiados con la serología correspondiente y de ser positiva, ser sometidos a biopsias de duodeno para proceder a confirmar la EC.

No existe consenso de cuándo estudiar a hijos de pacientes celíacos, pero se sugiere que al menos se practiquen dos estudios serológicos en su vida: el primero de ellos, después del primer año de vida y con al menos 6 meses de consumo de dieta normal (que contenga gluten).

## Otras condiciones ligadas al trigo y gluten

### *Intolerancia al gluten no celíaca*

Es un síndrome de reciente descripción y que está en proceso de estudios para su validación científica. Su prevalencia es de 0,6 a 6% y es más frecuente en mujeres jóvenes. Corresponde a pacientes no celíacos (serológica e histológicamente estudiados) en los cuales la ingesta de gluten provoca dolor abdominal, diarrea, dispepsia etc., a veces acompañados de síntomas extraintestinales como cefalea, mialgias, lesiones dermatológicas etc., los que ocurren horas o días luego de la ingesta de gluten y que desaparecen al retirar esta proteína de su dieta. La sintomatología digestiva es muy similar al síndrome de intestino irritable. El diagnóstico de esta entidad se realiza, básicamente, por descarte. El tratamiento es la dieta sin gluten y el pronóstico es bueno.

### *Alergia al trigo*

Corresponde a un tipo de alergia alimentaria, y es una reacción inmune a cualquier proteína del trigo. Está mediada por IgE y se estima una frecuencia de 0,2 a 1% de la población. Las manifestaciones clínicas son náuseas y vómitos, dolor abdominal, diarrea, prurito, urticaria, asma, etc. que se producen de minutos a horas luego de ingesta, inhalación o contacto con productos derivados del trigo. El diagnóstico se apoya en la clínica, *Prick test* (capítulo alergias alimentarias) y el tratamiento se basa en evitar contacto con esos alérgenos. Existen protocolos en ejecución en que se aplica inmunoterapia para desensibilizar a estos pacientes.

## Referencias

1. Kelly C, Bai J, Liu E, Leffler D. Advances in diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterology* 2015; 148: 1175-86.
2. Rubio-Tapia A, Hill I, Kelly C, et al. ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 656-76.
3. Wungjiranirun M, Kelly C, Leffler D. Current status of celiac disease drug development. *Am J Gastroenterol* 2016; 111: 779-86.
4. Quirce S, Boyano-Martínez T, Díaz-Perales A. Clinical presentation, allergens, and management of wheat allergy. *Expert Rev Clin Immunol* 2016; 12: 563-72.

5. Fasano A, Sapone A, Zevallos V, Schuppan D. Nonceliac gluten sensitivity. *Gastroenterology* 2015; 148: 1195-204.
6. Szajewska H, Shamir R, Mearin L, et al. Gluten introduction and the risk of coeliac disease: A position paper by the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016; 62: 507-13.
7. Lionetti E, Gatti S, Pulvirenti A, Catassi C. Celiac disease from a global perspective. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2015; 29: 365-79.
8. Silano M, Agostoni C, Sanz Y, Guandalini S. Infant feeding and risk of developing celiac disease: a systematic review. *BMJ Open* 2016; 25: e009163.
9. Kempainen K, Lynch K, Liu E, et al. Factors that increase risk of celiac disease autoimmunity after a gastrointestinal infection in early life. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017; 15: 694-702.
10. Arranz E, Montalvillo E, Garrote J. Immunopathogenesis of celiac disease. En Rodrigo L y Peña AS, ed. *Celiac Disease and Non-Celiac Gluten Sensitivity*. Barcelona, España: OmniaScience; 2014. págs. 123-49.

---

# PARASITOSIS INTESTINALES

---

*Dr. Juan Carlos Weitz Vattuone*

## Epidemiología

Existe una estrecha relación entre saneamiento ambiental, condiciones socio-económicas e infecciones parasitarias. Con la mejora de estos parámetros en nuestro país, estas infecciones han disminuido drásticamente, quedando bolsones en algunas zonas rurales o no rurales con malas condiciones básicas.

Los cambios en la moda culinaria y el mayor acceso a otros tipos de alimentos o formas de preparación (crudos o insuficientemente cocidos), se ha traducido en el aumento de agentes que antes no tenían importancia clínica. Debemos estar atentos además, a agentes poco frecuentes en Chile, ya sea por incremento de los viajes al extranjero de nuestra población así como por el aumento de turistas e inmigrantes que diariamente llegan nuestro país.

La infección por algunos parásitos nos puede indicar que estamos frente a pacientes con inmunodeficiencia, ya sea adquirida o por tratamiento inmunosupresor, cuyo tratamiento y prevención son fundamentales.

## Clínica

En forma esquemática las dividiremos en protozoosis y en helmintiasis.

### *Protozoosis*

#### 1. *Amebiasis.*

La infección por *Entamoeba histolytica* es de baja prevalencia en nuestro medio. La forma de presentación más frecuente es la diarrea aguda y menos de un tercio de los casos refieren disentería. Muy raras son las formas extraintestinales (absceso hepático). Esta infección no es más frecuente en inmunocomprometidos.

#### 2. *Balantidiasis*

Infección infrecuente que se manifiesta con diarrea intermitente y ocasionalmente disentería. El cerdo es el reservorio de *Balantidium coli*, por lo que los antecedentes epidemiológicos son fundamentales.

#### 3. *Blastocistosis*

*Blastocystis hominis* no es un protozoo sino un alga marrón. Aparentemente capaz de producir cuadros de diarrea aguda y raramente crónica. Se recomienda tratar si no existe otro agente en las deposiciones.

#### 4. *Cryptosporidiosis*

Es importante causa parasitaria de diarrea aguda en niños y adultos. En inmunocomprometidos provoca diarrea crónica severa, en ocasiones con malabsorción y manifestaciones extraintestinales (vía biliar, páncreas, pulmones). Muy importante su búsqueda en pacientes con VIH/Sida y diarrea.



5. *Cyclosporiasis*

*Cyclospora cayetanensis* provoca fundamentalmente diarrea aguda, pero en nuestro medio debe buscarse en diarrea del viajero prolongada. En inmunocomprometidos la clínica es similar a la de cryptosporidiosis, con infrecuente compromiso extraintestinal.

6. *Cystoisosporosis (Isosporosis)*

*Cystoisospora belli* infecta el intestino delgado provocando diarrea aguda severa en inmunocompetentes, acompañada de eosinofilia en la mayoría de los casos. En inmunocomprometidos provoca diarrea crónica e incluso compromiso de vía biliar en pacientes con VIH/Sida.

7. *Giardiasis*

*Giardia lamblia* infecta el intestino delgado y provoca diarrea aguda en niños y adultos. Ocasionalmente diarrea prolongada y crónica. Es importante su prevalencia en jardines infantiles. No es un problema mayor en inmunocomprometidos.

8. *Sarcocystosis*

Es infrecuente. Se adquiere al ingerir carne de vacuno o de cerdo insuficientemente cocida. Provoca diarrea aguda de variable intensidad.

9. *Comensales*

Es un grupo de protozoos no patógenos que pueden detectarse en el examen parasitológico: *Entamoeba coli*, *Iodamoeba bütschlii*, *Chilomastix mesnili* y *Trichomonas hominis*.

## ***Helmintiasis***

1. *Anisakiasis*

Infección por larvas de *Anisakis* o *Pseudoterranova* tras ingesta de pescado crudo o insuficientemente cocido. Estas larvas se pueden incrustar en la mucosa gástrica y muy rara vez en la pared intestinal, ocasionando dolor intenso, vómitos y puede complicarse de íleo o perforación intestinal. Más frecuente es la eliminación de la larva por la boca o con los vómitos. Esta afección ha aumentado en Chile por el mayor consumo de pescado crudo.

2. *Ascariasis*

De mayor prevalencia en niños de áreas rurales del país. La clínica está determinada por la etapa de su ciclo vital: síntomas respiratorios (ciclo pulmonar) o digestivos inespecíficos. Una rara complicación que se observa en adultos es la obstrucción de vía biliar y pancreática.

3. *Difilobotriasis*

Se adquiere al consumir pescados crudos o insuficientemente cocidos de agua dulce (*D. latum* y *D. dendriticum*) y, muy raro, de mar (*D. pacificum*). Los síntomas

son inespecíficos y anemia megaloblástica ocurre en 3% de los casos con *D. latum*. No es infrecuente que se presenten como brotes familiares o de grupos (pescadores aficionados).

#### 4. *Hymenolepiasis*

Afecta de preferencia a niños. Provoca síntomas digestivos inespecíficos.

#### 5. *Oxiuriasis*

Es una parasitosis muy frecuente en niños. Produce prurito anal, nasal o genital por vulvovaginitis. Recordar que es una parasitosis familiar y se debe manejar como tal.

#### 6. *Teniasis*

Se adquiere por consumir carne insuficientemente cocida de vacuno (*Taenia saginata*) o de cerdo (*T. solium*). Más frecuentes en el adulto. Sus síntomas son inespecíficos y el motivo de consulta es por eliminación de proglótidas. La cisticercosis (compromiso tisular), se produce por ingestión de huevos de *T. solium* en alimentos contaminados.

#### 7. *Tricocefalosis*

Sólo produce síntomas cuando la infección es masiva, de preferencia en niños desnutridos y en inmunocomprometidos.

### Diagnóstico

Hemos simplificado en tablas en que se mencionan la parasitosis, el método de elección en nuestro medio y las alternativas.

#### *Protozoosis*

Parasitosis	Método elección	Alternativa	Situaciones especiales	Otros
Amebiasis	PSD con fijador PAF - FArray	PSD fijador habitual	Serología: invasión tisular	Bp. colon
Balantidiasis	PSD	Bp. colon		
Blastocistosis	PSD			
Cryptosporidiosis	Ziehl Neelsen FArray	Bp. l. delgado o colon		Monoclonales en Elisa o IFI
Cyclosporiasis	Z. Neelsen FArray	Ex luz ultravioleta		Bp. intestinal
Cystoisosporosis	Z. Neelsen	PSD		Bp. l. delgado; técnicas de flo- tación
Giardiasis	PSD - FArray	Bp. l. delgado		
Sarcocystosis	PSD			

PSD= parasitológico seriado de deposiciones; FArray: Panel ampliado de infecciones gastrointestinales por film array; Bp: biopsia; IFI: inmunofluorescencia.

## ***Helmintiasis***

<b>Parasitosis</b>	<b>Método elección</b>	<b>Alternativa</b>	<b>Situaciones especiales</b>	<b>Otros</b>
Anisakiasis Pseudoterranovosis	Observación endoscópica		Estudio pieza operatoria	Estudio ejemplar eliminado por boca
Ascariasis	PSD	Ex directo de heces o vómitos		
Difilobotriasis	PSD			
Hymenolepiasis	PSD			
Oxiuriasis	Test de Graham		Obs. directa en colonoscopia	
Teniasis	Examen de proglótida	PSD*		
Tricocefalosis	PSD			

PSD= parasitológico seriado de deposiciones. \*=sólo indica infección por Tenias, no su especie.

## **Tratamiento**

Abordaremos el tratamiento con sus alternativas más frecuentes y en caso necesario se exponen efectos colaterales.

### ***Protozoosis***

#### ***1. Amebiasis***

- a) Metronidazol: 1.500 a 2.000 mg diarios, divididos en 3 dosis por 10 días.
  - b) Tinidazol: 2 g diarios por 3 a 5 días.
- Prohibir el consumo de alcohol con ambos.

#### ***2. Balantidiasis***

- a) Tetraciclina: 500 mg 4 veces por 10 días.
- b) Metronidazol: 500-750 mg por 3 veces, durante 5 días.

#### ***3. Blastocystosis***

- a) Metronidazol 750 mg diarios, fraccionados en 3 dosis, por 10 días.
- b) Trimetoprim 160/Sulfametoxazol 800 mg 2 tab. al día por 7 días.
- c) Nitazoxanida (no en Chile) 500 mg dos veces por 3 días.

#### ***4. Cryptosporidiosis***

En inmunocompetentes se han reportado resultados favorables con Nitazoxanida 500 mg dos veces al día por 3 días. En inmunocomprometidos si bien se sugiere tratamiento similar al descrito o de 500 a 1.000 mg dos veces por 14 días, existen reportes con resultados contradictorios.

5. *Cyclosporiasis*
  - a) Trimetoprim 160/Sulfametoxazol 800 mg 2 comp. diarios por 7 a 10 días.
  - b) Ciprofloxacino 500 mg dos veces al día por 7 días.
  - c) Nitazoxanida 500 mg dos veces por 7 días.
  
6. *Cystoisosporosis*
  - a) Trimetoprim 160/Sulfametoxazol 800 mg 1 comp. cada 12 h por 10 días. En inmunocomprometidos duplicar dosis y prolongar por 3 a 4 semanas, seguidos 2 tab. diarias por 15 días o más. En alergia a sulfas, Pirimetamina 75 mg diarios, en 3 dosis, durante 10 días, luego 1 tableta/día por 15 días.
  
7. *Giardiasis*
  - a) Metronidazol: 250 mg 3 veces al día, por 7 días.
  - b) Tinidazol: 2 g por una vez.
  - c) Furazolidona: 4 dosis de 100 mg al día por 7 a 10 días.
  - d) Nitazoxanida 500 mg dos veces por 3 días.
  
8. *Sarcocystosis*

Aplicar medidas sintomáticas.

## ***Helmintiasis***

1. *Anisakiasis*

Extracción con pinza de biopsia en la anisakiasis gástrica y exploración quirúrgica en la ubicación intestinal.
  
2. *Ascariasis*
  - a) Albendazol 400 mg por una vez.
  - b) Mebendazol: 200 mg diarios por 3 días.
  
3. *Difilobrotiasis*

Praziquantel en dosis de 5 a 10 mg por kg de peso por una vez.
  
4. *Hymenolepiasis*

Praziquantel 25 mg/kg en dosis única.
  
5. *Oxiuriasis*
  - a) Albendazol 400 mg por una vez.
  - b) Mebendazol 200 mg por 3 días.

El tratamiento se debe extender a todo el grupo familiar, recomendando el aseo cuidadoso del hogar.
  
6. *Teniasis*
  - a) Praziquantel 10 mg/kg por 1 vez.

7. *Tricocefalosis*
  - a) Albendazol 400 mg por 3 días.
  - b) Mebendazol 200 mg por 3 días.

## Referencias

1. Mandell, Douglas and Bennett's Principles and practice of infectious diseases. 8ª ed., Edit Elsevier, 2015.
2. Wright SG. Protozoan infections of the gastrointestinal tract. *Infect Dis Clin North Am* 2012; 26: 323-39.
3. Centers for Diseases Control, Atlanta, USA. DPDx - Laboratory Identification of Parasitic Diseases of Public Health Concern. <https://www.cdc.gov/dpdx/>
4. Buss S, Leber A, Chapin K, et al. Multicenter evaluation of the BioFire FilmArray gastrointestinal panel for etiologic diagnosis of infectious gastroenteritis. *J Clin Microbiol* 2015; 53: 915-25.
5. Farfán M, Piemonte P, Labra Y, et al. Panel Filmarray GI® en la detección de patógenos entéricos en deposiciones: experiencia preliminar. *Rev Chilena Infectol* 2016; 33: 89-91.
6. Drugs for parasitic infections. Handbook of antimicrobial therapy. 19th Ed. Medical Letter 2011, pags 221-77.
7. Weitz JC, Weitz C, Canales M, Moya R. Infección por *Cyclospora cayetanensis*. Revisión a propósito de tres casos de diarrea del viajero. *Rev Chilena Infectol* 2009; 26: 549-54.
8. National Institutes of Health. Aids Information. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-Infected adults and adolescents 2016. [https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult\\_oi.pdf](https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf)

# TRASTORNOS DIGESTIVOS FUNCIONALES

*Dra. Ana María Madrid Silva*

Los trastornos digestivos funcionales (TDF) son el diagnóstico más frecuente en gastroenterología y son reconocidos por anomalías fisiológicas y morfológicas que ocurren a menudo en combinación, incluyendo alteraciones de la motilidad, de la sensibilidad visceral, de la mucosa, de la función inmune, de la microbiota o flora intestinal y de los procesos del sistema nervioso central.

Los TDF imponen una enorme carga económica a los sistemas de salud, en parte por el número limitado de opciones de tratamiento disponibles, pero también debido a la falta de una prueba de diagnóstico para esta condición. Como resultado, los pacientes son sometidos a un gran número de investigaciones para excluir otras posibles explicaciones de sus síntomas y éstas se repiten con frecuencia, especialmente si el paciente no responde. En particular, la mayoría de las colonoscopias realizadas en los jóvenes se llevan a cabo para excluir una enfermedad inflamatoria intestinal (EII), con resultados generalmente negativos.

La Fundación Roma ha jugado un papel fundamental en la creación de criterios diagnósticos, haciéndolos operativos y así dando difusión de nuevos conocimientos en el ámbito de las TDF. Actualmente, su versión de Roma IV es un compendio del conocimiento acumulado desde que Roma III fue publicado hace 10 años. Esta actualización nos ha permitido una mejor información de los aspectos básicos clínicos, del rol del microambiente intestinal, interacciones intestino-cerebro, farmacogenómica, los conceptos biopsicosociales, género e interpretación intercultural de los TDF. Además, ha disminuido el uso de términos imprecisos y ocasionalmente estigmatizantes y cuando es posible, entrega algoritmos de diagnóstico actualizados. Los capítulos del libro Roma IV la podemos ver en la Tabla 1, se agregó el tema dolor abdominal centralmente mediado y al capítulo de los trastornos del intestino, las patologías relacionadas con uso de opiodes. En esta nueva versión de los TDF, pretendemos mostrar una actualización del síndrome de intestino irritable (SII) y algunos conceptos de dispepsia funcional (DF).

## **Epidemiología**

El SII tiene una prevalencia que fluctúa entre 3 y 40%, dependiente de la región o continente. En nuestro continente, USA tiene la más baja prevalencia reportada de 6,46%, en cambio Canadá es intermedia con 15,7%; de los países latinos la mayor prevalencia la reporta México con 40%, seguido de Chile (28,6%), Perú (24,2%), Colombia (19,9%), Brasil (16,9%), Argentina (12%) y Uruguay con 10,9%. Variabilidad que puede explicarse a partir de factores como estilo de vida, sociales, culturales, la dieta y también probablemente, el modo de recolección de la información.

## ***Variables género y edad***

En estudios poblacionales se reportan una mayor prevalencia de SII en mujeres, con una proporción Mujer/Hombre de 2-3:1. La prevalencia en mujeres es 14% (IC

**Tabla 1. Trastornos digestivos funcionales según Roma IV**

a) Desórdenes del esófago
b) Desórdenes gastroduodenales
c) Desórdenes del intestino
d) Desórdenes de dolor abdominal centralmente mediado
e) Desórdenes del esfínter de Oddi y vesícula
f) Desórdenes anorrectales
g) TDF infantiles: neonatos y bebés
h) TDF niños y adolescentes

95% 11-16%) y 8,9 en hombres (IC 95% 7,3-10,5%). De los pacientes con SII severo, 80% son mujeres.

En general, los hombres reportan más diarrea y las mujeres más estreñimiento. En relación con la edad de presentación, puede presentarse en edades más tempranas de la vida y disminuyen gradualmente con la edad.

La dispepsia funcional tiene una epidemiología algo diferente. Su prevalencia varía de 6 a 23%, sin diferencia de género, cerca del 30% de estos pacientes desarrollará síntomas de SII en los años subsiguientes. Los síntomas de SII y DF pueden desaparecer temporalmente y recurrir; pueden estar presente en forma simultánea, darse por separado y variar de una categoría a otra en el transcurso del tiempo.

## **Fisiopatología**

Alteraciones del eje cerebro-intestino, de la motilidad, hipersensibilidad visceral, disfunción de barrera, inflamación y desregulación del sistema inmune, alteración del microbioma y su relación con la dieta y los factores intraluminales, son los que en una interrelación compleja, llevan a los distintos cuadros clínicos como SII y DF.

En la actualidad, la existencia de una relación entre el entorno psicosocial del individuo y su funcionamiento fisiológico, lo que se conoce como Modelo Biopsicosocial, explican de qué forma los factores genéticos y ambientales, como las experiencias de vida temprana, el trauma y el aprendizaje social, influyen tanto en el cerebro como en el intestino, que a su vez interactúan bidireccionalmente a través del sistema nervioso autónomo y el eje hipotalámico-hipófisis-adrenal (HPA). Por tanto, los efectos integrados de la fisiología alterada y el estado psicosocial de la persona, determinarán la experiencia de enfermedad y finalmente, el resultado clínico con la gravedad del trastorno. La importancia es que los factores psicosociales son esenciales para la comprensión de la fisiopatología del SII y la formulación de un plan de tratamiento eficaz en estos pacientes.

### ***Interacciones cerebro-intestino***

El tracto gastrointestinal tiene importantes funciones inmunológicas y de barrera que interactúan con la microbiota y protegen contra potenciales patógenos. Integrado a estas funciones está la capacidad de monitorear eventos en la pared intestinal y dentro del lumen intestinal, para producir reflejos que producen patrones apropiados de motilidad, secreción y flujo sanguíneo para digerir y absorber. Los mecanismos sensitivos gastrointestinales desempeñan un papel fundamental en el desencadenamiento de estos reflejos, mediante el transporte de información sensorial que se transmite desde el tracto gastrointestinal al tronco encefálico y la médula espinal, a través de los aferentes vagales y espinales (espláncnicos y pélvicos). El predominio del aporte aferente somático a la médula espinal y la convergencia de aferentes viscerales y somáticos en las vías espinales ascendentes explican el fenómeno del dolor referido. Además, las fibras aferentes del colon y el recto pueden confluir con fibras procedentes de otros órganos pélvicos, lo que contribuye a la sensibilización entre el intestino, la vejiga y los órganos reproductores, lo que complica el diagnóstico clínico del dolor pélvico.

### ***Alteraciones de la motilidad***

Las alteraciones de la motilidad gastrointestinal pueden desarrollarse a través de varios mecanismos que implican el eje cerebro-intestino. En primer lugar, diversos procesos inflamatorios, inmunitarios, infiltrantes o degenerativos pueden afectar directamente al músculo y a otros elementos del sistema efector del SNE. Estos trastornos de motilidad pueden ser desencadenados indirectamente en respuesta al exceso de estimulación por afectación sensoriales viscerales como por ejemplo, los factores de estrés psicosocial que a través de la activación de los mastocitos, afectan la motilidad.

## **Microbiota y SII**

Son múltiples los factores que contribuyen a los cambios en la microbiota intestinal (disbiosis) en sujetos con SII, como cambios de la dieta, el estrés y la morbilidad psiquiátrica como la depresión, lo que a su vez altera la función intestinal; de este modo, anomalías en la inmunidad innata pueden conducir a un reconocimiento alterado de las bacterias comensales y cambios en los perfiles de secreción de citoquinas que favorecen la inflamación. Los cambios en la secreción de péptidos antimicrobianos podrían influir directamente en la composición microbiana del intestino en SII. En conjunto, estos cambios crean un círculo vicioso en el que la disfunción del huésped desestabiliza el microambiente o nicho de las bacterias comensales y en el que la inestabilidad resultante de la microbiota introduce otro factor que altera la función intestinal. Por otra parte, después de un cuadro infeccioso intestinal, ya sea bacteriano o viral, 10% de los pacientes pueden desarrollar a un año plazo tanto SII como DF.

### ***Factores de la dieta***

Los carbohidratos y cantidades pequeñas de proteínas que no se absorben en el intestino delgado, son metabolizados por las bacterias del colon a ácidos grasos de cadena corta y a gases intestinales. Las sustancias fermentables pueden llevar a



que las células epiteliales del colon expresen receptores para estos ácidos grasos de cadena corta, alterando potencialmente las propiedades de las neuronas entéricas, lo que produce cambios en la motilidad y secreción. Los componentes fermentables de los alimentos producen una serie de gases, incluyendo H<sub>2</sub>, CH<sub>4</sub> y CO<sub>2</sub>, que dan síntomas como resultado de la distensión inducida por el gas del colon y la activación secundaria de los reflejos neurales. El gas H<sub>2</sub>S (sulfuro de hidrogeno) producido por las bacterias reductoras de azufre del lumen intestinal, también está implicado en la regulación de la función intestinal. Por último, los ácidos biliares, particularmente en los pacientes con SII-D (con diarrea predominante), pueden inducir alteraciones en la fisiología intestinal, mediante señalización al epitelio, células inmunes, vasos sanguíneos, músculo liso, sistema nervioso entérico y nervios autónomos.

### **Genética**

Los mecanismos genéticos parecen estar asociados con el dolor visceral y las funciones motoras en sujetos con SII. La agregación familiar y los estudios en gemelos apoyan un factor genético en el SII, pero no es clara su asociación y los datos son conflictivos. Los estudios genéticos sugieren que la variación en el control de los genes involucrados en los mecanismos de neurotransmisores y el metabolismo de los ácidos biliares se asocian con síntomas y trastornos de la función motora, particularmente del tránsito colónico.

Según Roma IV los trastornos funcionales del intestino se clasifican en 5 categorías:

1. Síndrome del intestino irritable.
2. Estreñimiento funcional.
3. Diarrea funcional.
4. Hinchazón/distensión abdominal funcional.
5. Trastornos funcionales no especificados del intestino.
6. Estreñimiento inducido por opiáceos.

## **Síndrome del intestino irritable (SII)**

### **Definición**

El SII se caracteriza por la presencia de **dolor abdominal** recurrente en promedio, al menos 1 día a la semana en los últimos 3 meses, y por lo menos 6 meses antes del diagnóstico, asociado con 2 o más de los siguientes criterios:

1. Relacionados con la defecación.
2. Asociado a un cambio en la frecuencia de las heces.
3. Asociado con un cambio en la forma (aparición) de las heces.

El dolor abdominal siempre debe estar presente, su ausencia impide hacer el diagnóstico de SII. El dolor puede estar presente en cualquier parte del abdomen, aunque es más común en la parte inferior.

### **Evaluación clínica**

El diagnóstico requiere un enfoque clínico, pruebas de diagnóstico limitadas y un seguimiento cuidadoso, reconociendo que no existen tests ni definiciones perfectas.

Existe una serie de condiciones que tienen síntomas similares al SII (EII, enfermedad celíaca, intolerancia a la lactosa, a la fructosa y la colitis microscópica), esto hace necesario exámenes de estudio limitado para diferenciar con estos trastornos. Importante es la presencia de síntomas de alarma (Tabla 2) que deben tenerse en cuenta, antes de plantear el diagnóstico. Por tanto, el diagnóstico de SII se basa en la historia clínica, examen físico, pruebas de laboratorio mínimas que deben incluir: estudio tiroideo, anticuerpos antitransglutaminasa en caso de pacientes con SII-D o SII-M (mixto); y cuando esté clínicamente indicado realizar una colonoscopia u otras pruebas apropiadas.

Según tipo de heces y frecuencia de estas podemos clasificar según tipo Bristol (Tabla 3) en:

1. *SII con estreñimiento predominante (SII-E)*: Más de un cuarto (25%) de los movimientos intestinales con heces Bristol tipos 1 o 2 y menos de un cuarto (25%) de los movimientos intestinales con heces Bristol tipos 6 o 7.
2. *SII con diarrea predominante (SII-D)*: Más de un cuarto (25%) de los movimientos intestinales con heces de Bristol tipos 6 o 7 y menos de un cuarto (25%) de evacuaciones intestinales con heces Bristol tipos 1 o 2.
3. *SII mixto (SII-M)*: Más de un cuarto (25%) de los movimientos intestinales con heces de Bristol tipos 1 o 2 y más de un cuarto (25%) de evacuaciones intestinales con heces Bristol tipos 6 o 7.
4. *SII indeterminado (SII-I)*: Pacientes que cumplen con los criterios diagnósticos para TDF, pero cuyos hábitos intestinales no pueden clasificarse con precisión en uno de los tres grupos anteriores.

**Tabla 2. Síntomas de alarma**

1. Sangrado rectal
2. Anemia crónica
3. Fiebre asociada
4. Aparición de los síntomas después de los 50 años
5. Antecedente familiar de cáncer de colon, EII, enfermedad celíaca

**Tabla 3. Escala de Bristol**

Tipo	Características
1	Trozos duros separados, como nueces, que pasan con dificultad
2	Como una salchicha compuesta de fragmentos
3	Con forma de salchicha con grietas en la superficie
4	Como una salchicha; o serpiente, lisa y blanda
5	Trozos de masa pastosa con bordes definidos, que son defecados fácilmente
6	Fragmentos blandos y esponjosos con bordes irregulares y consistencia pastosa
7	Acuosa, sin pedazos sólidos, totalmente líquida

Al momento de clasificar estos pacientes no deben estar en usando ningún medicamento para tratar las anomalías del hábito intestinal (por ejemplo, laxantes y/o antidiarreicos).

### Tratamiento

Roma IV ha incorporado la severidad de los síntomas y la terapia también va dirigida, según esto:

*Síntomas leves:* Lo presentan 40% de los pacientes con SII, el tratamiento incluye:

- 1) Buena relación médico paciente.
- 2) Educación, importante explicar a los pacientes de que se trata su enfermedad, que no hay nada maligno, etc.
- 3) Dieta, explicar que la dieta es en parte responsable de los síntomas y que por tanto es importante reducir los lácteos con lactosa, los FODMAPs (Tabla 4), cafeína, alimentos grasos y alcohol.
- 4) Antiespasmódicos en caso que el dolor no mejore o como parte del tratamiento: Trimebutino 100 mg cada 8 h (no usar en SII-E); Bromuro de pinaverio 100 mg cada 12 h; Bromuro de Otilonio 50 mg cada 8 h; Meveberina 200 mg cada 12 h se usa por 10 días y después sólo en caso de nueva crisis por estos mismos períodos.

*Síntomas moderados* (30-35% de los pacientes con SII), el tratamiento incluye de 1 a 4 del tratamiento de los pacientes con SII leve. Seguimiento de los síntomas.

**Tabla 4. Dieta baja en alimentos poco absorbibles y altamente fermentable FODMAP**

FODMAP	Fructuosa	Polioles	Lactosa	Fructanos y Galactanos
Alto contenido de FODMAP (Fermentables Oligo-Di- y Monosacáridos y Polioles No recomendables)	Manzanas, cerezas, peras, sandía, espárragos, alcachofas, guisantes, miel y jarabe de maíz	Manzanas, damascos, cerezas, peras, duraznos, ciruelas, sandía, palta, coliflor, champiñones guisantes, edulcorantes artificiales (sorbitol, manitol, maltitol y xilitol)	Leche, yogur, helado, crema, natillas y quesos cremosos (ricota y cotage)	Alcachofas, espárragos, remolachas, repollos Bruselas, brócoli, coliflor, hinojo, ajos, puerros, ají turco, cebollas, porotos, trigo, centeno, cebada, lentejas, garbanzos, manzanas, melocotones, caqui, sandía y pistachos. Además, la inulina y FOS*
Alternativa con bajo contenido Recomendable	Naranja, mandarina, limón, berries (frutillas, arándanos, frambuesa) melón, kiwi, mango	Edulcorantes como azúcar, glucosa, otros edulcorantes artificiales que no terminen en ol (Tagatosa, aspartame)	Productos lácteos libres de lactosa, como leche de arroz, quesos duros	Almidones: como el arroz, el maíz, papa, quínoa. Vegetales: zapallo, lechuga, espinaca, pepino, pimiento, poroto verde, tomate, berenjena

\*FOS: fructooligosacáridos, también a veces denominados oligofructosa o oligofructano, son oligosacáridos fructanos, utilizados como edulcorantes alternativos. FOS exhibe niveles de dulzor entre 30 y 50 por ciento de azúcar en jarabes preparados comercialmente.

Mantener un diario de síntomas durante 1-2 semanas, esto anima a la participación de los pacientes en el tratamiento y sentido del control sobre la enfermedad. Puede ayudar a identificar factores incitantes de la dieta, estilo de vida o factores estresantes específicos no considerados previamente. Farmacoterapia directa a síntomas específicos, dependiendo de los síntomas predominantes y se usan sólo en períodos de exacerbación de los síntomas, modificación de la dieta y del estilo de vida. Tratamiento psicológico puede ser considerado en especial en pacientes con dolor que puedan relacionar síntomas con factores estresores, tratamiento con antidepresivos tipo recaptadores de serotonina o tricíclicos puede ser necesario por períodos prolongados, no olvidar que son patologías crónicas.

*Síntomas severos* (20-25% de los pacientes con SII). Se aplica lo anterior, dieta, antiespasmódicos, antidepresivos, pero requiere de un tratamiento multidisciplinario, con un especialista que maneje el dolor, un psiquiatra y psicólogo. Los antidepresivos más usados son los recaptadores de serotonina y en el caso de SII-D el uso de los tricíclicos como la amitriptilina en dosis bajas (12,5 a 25 mg en la noche permanente al menos por un año y después evaluar suprimir).

## Dispepsia funcional según criterios Roma IV

Criterios diagnóstico: uno o más de los siguientes síntomas: 1) Plenitud post prandial; 2) Saciedad precoz; 3) Dolor epigástrico; 4) Ardor epigástrico. Sin evidencias de enfermedad estructural, con endoscopia y ecotomografía abdominal sin lesiones.

La DF tiene 2 presentaciones: A) **Síndrome de distress postprandial** que incluye una o ambos, plenitud postprandial y saciedad precoz, 3 días por semana los últimos 3 meses, con una cronicidad de 6 meses. B) **Síndrome de dolor epigástrico** que incluye uno o ambos, dolor epigástrico o ardor epigástrico, un día de la semana los últimos 3 meses, con una cronicidad de 6 meses. Muchos pacientes tienen un cuadro que incluye ambos criterios.

El tratamiento del distress postprandial se efectúa con procinéticos como domperidona y levosulpiride, tanto cisaprida como metoclopramida se han excluido por los efectos adversos. El tratamiento del dolor epigástrico es la supresión ácida con inhibidores de bomba de protones y antidepresivos tricíclico e inhibidores selectivos recaptadores de serotonina.

## Embarazo y SII

Durante el embarazo existe disminución de la sensibilidad por aumento de los receptores opiodes, motivo por el que las pacientes en general tienen menos síntomas durante el embarazo.

Si el embarazo es deseado, en general todos los síntomas disminuyen, pero si este no es esperado, puede aumentar los síntomas basales. Como se sabe este trastorno es común en las mujeres en edad reproductiva y estudios han demostrado que en las embarazadas con SII tiene aumentado el riesgo de aborto espontáneo y embarazo

ectópico. Estos hallazgos indican la importancia de la atención prenatal para las mujeres con SII.

Roma IV ha incluido nuevos diagnósticos en los TDF:

1. **Síndrome de hipersensibilidad por reflujo.** Identifica a los pacientes con síntomas esofágicos (acidez o dolor torácico) que carecen de evidencia de reflujo en la endoscopia o carga de ácido anormal en la monitorización del reflujo con el estudio de pH impedanciometría y quedó definida por la presencia de sensibilidad ácida en ausencia de aumento del reflujo ácido.
2. **Síndrome de hiperémesis cannabinoide.** Vómitos estereotipados, similar al síndrome de vómitos cíclicos, que ocurren con uso excesivo de *Cannabis*, mejoría sintomática al suspenderla.
3. **Estreñimiento inducido por opiáceos.** Desarrollo de los síntomas de estreñimiento o de empeoramiento (duro o heces poco frecuentes, hacer esfuerzos de evacuación incompleta) cuando se toman opioides.
4. **Síndrome del intestino narcóticos (NBS).** Aumento progresivo y paradójico del dolor abdominal continuo a pesar de la escalada de dosis de opioides recetados para aliviar el dolor, mejora con la suspensión de los opiodes.

## Referencias

1. Whorwell P. IBS in 2014: Developments in pathophysiology, diagnosis and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015; 12: 72-4.
2. Collins S. A role for the gut microbiota in IBS. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014; 11: 497-505.
3. Vanner S, Greenwood-Van Meerveld B, Mawe G, et al. Fundamentals of Neurogastroenterology: Basic Science. *Gastroenterology* 2016; 150: 1280-91.
4. Boeckxstaens G, Camilleri M, Sifrim D, et al. Fundamentals of Neurogastroenterology: Physiology/Motility-Sensation. *Gastroenterology* 2016; 150: 1292-304.
5. Houghton L, Heitkemper M, Crowell M, et al. Age, gender and women's health and the patient. *Gastroenterology* 2016; 150: 1332-43.
6. Francisconi C, Sperber A, Fang X, et al. Aspects in functional gastrointestinal disorders (FGIDs). *Gastroenterology* 2016; 150: 1344-54.
7. Van Oudenhove L, Levy R, Crowell M, et al. Biopsychosocial aspects of functional gastrointestinal disorders: how central and environmental processes contribute to the development and expression of functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology* 2016; 150: 1355-67.
8. Holtmann G, Ford A, Talley N. Pathophysiology of irritable bowel syndrome. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2016; 1: 133-46.
9. Mayer E, Labus J, Tillisch K, et al. Towards a systems view of IBS. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015; 12: 592-605.
10. Talley N. Decade in review-FGIDs: Functional' gastrointestinal disorders-a paradigm shift. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014; 11: 649-50.

---

## DISTENSIÓN ABDOMINAL

---

*Dr. Daniel Cisternas Camus*

Se ha definido la distensión abdominal subjetiva-DS (bloating en inglés) como la sensación de aumento en la presión abdominal. Por otra parte, la distensión abdominal objetiva-DO (distension en inglés) es el aumento medible del perímetro abdominal. Por lo tanto, el primero es un síntoma y el segundo es un signo. Debe destacar que, si bien puede asociarse a estos síntomas, la distensión (objetiva y subjetiva) es distinta a los eructos frecuentes y exceso de eliminación de gases por el ano, los que tienen causas y manejo diferentes.

El síntoma distensión subjetiva (DS) tiene una prevalencia reportada entre 15 y 30% de la población general, tanto en EE. UU. como en Asia. Las mujeres presentan mayor prevalencia y severidad de DS.

Existen múltiples evidencias de que la DS y DO corresponden a entidades distintas. Houghton y cols. midieron objetivamente el perímetro abdominal durante 24 horas utilizando pletismografía en pacientes con síndrome de Intestino Irritable (SII) y demostraron que menos del 50% de los individuos que se quejaban de DS tenían objetivamente un cambio anormal de su perímetro abdominal. Demostraron además, una correlación débil entre la DS y DO ( $r = 0,28$ ). Zhu y cols. no lograron demostrar una correlación significativa entre la DS y el perímetro abdominal tras un test de aire espirado. Por otra parte, tienen distinto perfil de síntomas acompañantes: los pacientes con DS y DO a la vez son mucho más frecuentemente de sexo femenino y tienen mucha mayor prevalencia de estreñimiento. Las alteraciones en el test de expulsión de balón se asocian a DO, pero no a DS. Por otro lado, la DS sin DO se asocia a hipersensibilidad visceral.

La sensación de distensión no es sinónimo de acumulación anormal de aire. Los estudios que han medido la cantidad de gas intestinal en individuos con DS han mostrado datos contradictorios. Sin embargo, la gran mayoría de ellos no ha logrado demostrar diferencia en los niveles basales de gas entre individuos sanos y pacientes con DS. Accarino y cols. mediante un validado método de medición de gas utilizando tomografía abdominal, no mostraron diferencias en los niveles basales de gas entre individuos sanos y pacientes con distensión de origen funcional. En este mismo estudio se evaluó a pacientes además, durante un evento de distensión objetiva y subjetiva importante. A pesar de un significativo aumento en el perímetro abdominal y en la sensación subjetiva de distensión respecto a los valores basales, los pacientes presentaban un mínimo aumento del gas intraintestinal (28 mL en promedio).

La DO parece tener que ver fundamentalmente con una respuesta viscerosomática alterada. Se ha demostrado que los individuos sanos a los que se les distiende el intestino responden de forma refleja contrayendo la pared abdominal y relajando el diafragma. Con esto, el volumen extra se acomoda parcialmente en el tórax. Los pacientes con distensión originada en enfermedades funcionales presentan una respuesta opuesta: al distenderse el intestino, presentan contracción diafragmática y relajación de la pared abdominal. Con esto, acomodan el volumen extra mediante protrusión del abdomen.

## Causas de distensión abdominal (Tabla 1)

Se suele considerar la distensión abdominal como sinónimo de SII. Si bien es una de las más frecuentes, el SII es sólo una de múltiples causas de distensión. Tuteja y cols. demostraron que la presencia de DS tiene un valor predictivo positivo de sólo 66% para todas las enfermedades funcionales digestivas, incluyendo SII y dispepsia funcional. Si bien la DS está presente en alrededor del 85% de los pacientes con SII, la especificidad de este hallazgo es muy baja. Kim y cols. mostraron que sólo 86 de 358 individuos con DS frecuente (23,8%) cumplía criterios de Roma para SII. Este síntoma no ha logrado constituirse en un factor en los análisis factoriales de síntomas que apoyan los criterios diagnósticos para SII. Por esta razón, la DS no forma parte de los criterios de Roma para diagnóstico de SII.

La DS se ha descrito en alrededor del 40% de los casos de dispepsia funcional, enfermedad por reflujo gastroesofágico y constipación funcional. Se ha descrito en 65% de los casos de sobrecrecimiento bacteriano intestinal (SCBI), en 30% de los casos de enfermedad celíaca y en 76% de pacientes con gastroparesia.

Entre pacientes referidos a test de aire espirado con lactulosa, por síntomas de distensión, Kim y cols. reportaron 29,6% de SCBI.

Park y cols. demostraron una buena correlación entre la severidad de distensión abdominal y la frecuencia de síntomas de constipación. Esta asociación con constipación es especialmente importante en los casos de DO. Jiang y cols. demostraron que individuos con SII de predominio constipación (SII-c) tenían 14 veces más probabilidades de tener DO comparados con individuos controles, y el doble de probabilidades de tener DO y DS en comparación con solo DS. Usando pletismografía para objetivar el perímetro abdominal durante 24 h, Houghton y cols, demostraron que el cambio diario de perímetro abdominal fue significativamente mayor en pacientes con SII-c en comparación a pacientes con SII-d (4,6 vs 2,7 cm  $p < 0,05$ ). Se ha demostrado

**Tabla 1. Causas de distensión abdominal subjetiva**

Estreñimiento
Síndrome de Intestino Irritable
Dispepsia funcional
Enfermedad por reflujo gastroesofágico
Aerofagia
Gastroparesia
Ingesta excesiva de sustancias fermentables
Malabsorción de lactosa
Enfermedad celíaca
Sobrecrecimiento bacteriano intestinal
Dismotilidad intestinal crónica
Distensión funcional
Parasitosis

que el tiempo de tránsito colónico es significativamente mayor en los pacientes que sufren DS y DO en comparación con los pacientes solo con DS.

### Tratamiento de distensión

A diferencia de lo que ocurre con el síntoma dolor abdominal cólico y los antiespasmódicos, no existe un tratamiento universalmente eficiente para todas las causas de distensión abdominal. Esto enfatiza la importancia de efectuar un correcto diagnóstico diferencial.

No existe demasiada evidencia de alto nivel en relación con el tratamiento de distensión abdominal, pues en la mayoría de los estudios este es un outcome secundario. La mayoría de la evidencia existe para distensión en el contexto de SII. Schmulson y cols. publicaron una revisión sistemática de tratamientos de distensión: 61% de los artículos revisados correspondían a pacientes con SII, 18% a pacientes con dispepsia funcional y 10% a pacientes con constipación funcional.

#### *Pacientes con SII no constipados*

La disminución de ingesta de sustancias fermentables en el intestino ha recibido gran atención en el último tiempo. La dieta pobre en estas sustancias (FODMAP diet) ha demostrado disminuir la DS en pacientes con SII. Marsh y cols. mostraron en un metaanálisis de 4 estudios randomizados un OR de 1,75 (IC 1,07-2,87) para mejoría clínica *versus* dieta habitual. Sin embargo, otros estudios no han logrado demostrar diferencia en la mejoría en distensión al comparar dieta pobre en FODMAP *versus* dieta liviana (dieta tradicional de SII). Debe consignarse que la dieta pobre en FODMAP es de difícil adherencia a lo largo del tiempo. Didari y cols. realizaron un metaanálisis de estudios randomizados que evaluaban el efecto de probióticos en pacientes con SII. No lograron demostrar una diferencia estadísticamente significativa en la mejoría de distensión/flatulencia *versus* el uso de placebo. Sin embargo, estudios individuales han demostrado mejoría en DS al usar los probióticos *Bifidobacterium infantis* 35624 y VSL3. Esto demuestra que la acción benéfica de un probiótico no es extrapolable a otro. Menees y cols. realizaron un metaanálisis de 4 estudios de Rifaximina en SII que evaluaron el outcome secundario de DS, demostrando beneficio. Sin embargo, debe destacarse que en términos absolutos solo 41% de los pacientes respondieron. La ganancia terapéutica sobre el placebo no es muy elevada, con un número necesario para tratar (NNT) de 10. Es posible que un alto porcentaje del potencial beneficio de Rifaximina en SII sea debido a pacientes con SCBI, que presentan altas tasas de respuesta al tratamiento con este antibiótico. En el contexto de SII, se ha demostrado que sólo los pacientes normo-sensibles (y no los portadores de hipersensibilidad visceral) respondían a Rifaximina en términos de distensión abdominal. Al disminuir la tensión de la pared abdominal, los antiespasmódicos tienen cierto efecto sobre la sensación de distensión. Poynard y cols. realizaron un metaanálisis del efecto de los antiespasmódicos sobre distensión abdominal en pacientes con SII, demostrando mejoría en 44% de los casos, *versus* 35% con placebo ( $p < 0,001$ . NNT 11). No se ha logrado demostrar beneficio del uso de procinéticos como domperidona en DS en pacientes con SII.



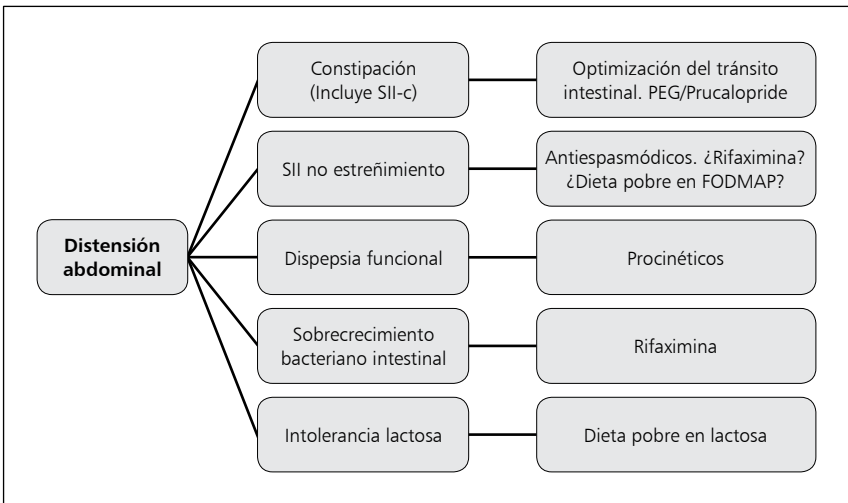
### **SII-c y constipación funcional**

En los pacientes con constipación, la normalización de la función defecatoria es muy eficiente en el control de la DO y DS. Sin embargo, debe destacarse que el uso de sustancias fermentables como laxante osmótico (fibra por ejemplo) puede neutralizar el efecto benéfico de mejoría en el patrón defecatorio. El uso de *Psyllium*, por ejemplo, ha demostrado acelerar el tránsito colónico y mejoría global de síntomas de SII respecto al placebo, pero no mejora en el síntoma distensión abdominal. Chouinard realizó una revisión sistemática en 2011, encontrando tres estudios del uso de *Psyllium* en SII que evaluaban la DS; en ninguno de ellos hubo una mejoría en distensión por sobre el placebo. No se ha testeado el uso de antibióticos para tratar DS en pacientes con constipación. En general, el uso de probióticos no ha demostrado mejoría en DS en pacientes con constipación. El probiótico *Bifidobacterium animalis* DN-173 010, presente en una formulación láctea, mostró ser útil en disminución de la DS en comparación con el placebo en pacientes con SII-c, pero no en pacientes con síntomas digestivos que no cumplían criterios de SII. Los nuevos medicamentos prucalopride, lubiprostone y linaclotide han mostrado efecto benéfico en términos de DS en los pocos estudios que han evaluado este outcome.

### **Dispepsia funcional**

A diferencia de lo que ocurre en SII, el uso de procinéticos en DF ha demostrado ser útil para disminuir la DS. Se ha demostrado beneficio del uso de domperidona y levosulpiride. Este beneficio también ocurre con agonistas 5HT4, habiéndose demostrado beneficio en DS con el uso de cisaprida y tegaserod. Aun no se ha estudiado el beneficio de prucalopride en casos de DF.

En la Figura 1 se sintetiza el manejo del paciente con distensión abdominal.



**Figura 1.** Algoritmo de manejo.

## Referencias

1. Malagelada J, Accarino A, Azpiroz F. Bloating and abdominal distension: old misconceptions and current knowledge. *Am J Gastroenterol* 2017; 112: 1221-31.
2. Sandler R, Stewart W, Liberman J, et al. Abdominal pain, bloating, and diarrhea in the United States. *Dig Dis Sci* 2000; 45: 1166-71.
3. Houghton L, Lea R, Agrawal A, et al. Relationship of abdominal bloating to distention in irritable bowel syndrome and effect of bowel habit. *Gastroenterology* 2006; 131: 1003-10.
4. Serra J, Azpiroz F, Malagelada J. Impaired transit and tolerance of intestinal gas in the irritable bowel syndrome. *Gut* 2001; 48: 14-9.
5. Accarino A, Pérez F, Azpiroz F, et al. Abdominal distention results from caudo-ventral redistribution of contents. *Gastroenterology* 2009; 136: 1544-51.
6. Chang L, Lee O, Naliboff B, et al. Sensation of bloating and visible abdominal distension in patients with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 3341-7.
7. Schmulson M, Chang L. Review article: the treatment of functional abdominal bloating and distension. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33: 1071-86.
8. Marsh A, Eslick E, Eslick G. Does a diet low in FODMAPs reduce symptoms associated with functional gastrointestinal disorders? A comprehensive systematic review and meta-analysis. *Eur J Nutr* 2016; 55: 897-906.
9. Menees S, Maneerattannaporn M, Kim H, Chey W. The efficacy and safety of rifaximin for the irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 28-35.
10. Chouinard L. The role of psyllium fibre supplementation in treating irritable bowel syndrome. *Can J Diet Pract Res* 2011;72: e107-14.

# DIARREA ASOCIADA A ANTIBIÓTICOS

Dr. Sergio Carvajal Cabrera

## Introducción

La aparición de diarrea asociada a la administración de antibióticos ocurre entre 5 y 25% de los pacientes. En este contexto, existen dos entidades. Una de ellas es la diarrea asociada a *Clostridium difficile*, que constituye el 20 a 30% de los casos, pero que por su evolución y consecuencias, es la que tiene mayor trascendencia clínica y será el tema de este capítulo.

El segundo tipo es la diarrea simple asociada a antibióticos, que se puede generar por diversos efectos producidos por estos fármacos, tales como: inducción de cambios en el metabolismo luminal de carbohidratos y sales biliares como efecto de la alteración de la población bacteriana intestinal, efectos tóxicos y/o alérgicos sobre la mucosa intestinal, acciones farmacológicas sobre la motilidad del tubo digestivo y, también puede existir un origen infeccioso, en el que se ha involucrado a microorganismos como *Clostridium perfringens*, *Klebsiella oxytoca*, especies de *Candida* y de *Salmonella*. La mayoría de las veces este tipo de diarrea es leve a moderada, se presenta durante el curso de la terapia antibiótica, se asocia a la dosis empleada del respectivo fármaco, es de curso benigno y cede al discontinuar el medicamento.

## Diarrea asociada a *Clostridium difficile* (DACD)

### Definición

Es la diarrea producida por las toxinas del *Clostridium difficile*, que es un bacilo gram positivo anaerobio estricto, formador de esporas. La mayor parte de las veces la DACD está asociada al uso de antibióticos.

### Epidemiología

La DACD es fundamentalmente una infección nosocomial, es una de las principales infecciones asociadas a la atención de salud, y constituye la causa más frecuente de diarrea que se presenta en pacientes hospitalizados. Su incidencia varía entre 0,6 y 2,1% del total de pacientes hospitalizados; con una letalidad de 1 a 5%. Es menos frecuente en pacientes ambulatorios, pero su aparición tiene cada vez mayor incidencia.

Se ha detectado la presencia de *C. difficile* hasta en más del 25% de los pacientes adultos internados en un hospital general. Sólo un tercio desarrolla diarrea y los otros son portadores asintomáticos. Todos ellos forman el reservorio del agente infeccioso. Esta bacteria sobrevive en el ambiente hospitalario mediante sus esporas, las que pueden ser transportadas por diversos objetos que estén en contacto con el paciente y también por el personal de salud, llevándolas a diferentes superficies que antes no estaban contaminadas y hacia otros pacientes. Se ha demostrado la presencia de esporas viables durante meses en baños, pisos, teléfonos, estetoscopios, etc.

En las últimas décadas, la incidencia de la infección por *C. difficile* ha ido en progresivo aumento y se han reportado numerosos brotes epidémicos nosocomiales de DACD, especialmente en Norteamérica y Europa, con tasas de morbimortalidad hasta tres veces más altas. Estos brotes se han asociado a una cepa de *C. difficile* hipervirulenta, conocida como NAP1/BI/027. En nuestro país, este escenario de brotes epidémicos nosocomiales en aumento también ha sido reportado, y la cepa hipervirulenta ya mencionada está presente.

El uso de antibióticos es el principal factor de riesgo para desarrollar DACD. Los fármacos más comúnmente asociados son amoxicilina, ampicilina, cefalosporinas, clindamicina y las fluoroquinolonas. Sin embargo, cualquier antibiótico es capaz de llevar a la aparición de DACD. Otros factores de riesgo identificados son: edad mayor de 65 años, hospitalización prolongada, existencia de comorbilidades (ej. nefropatías crónicas), inmunodepresión, neoplasias, nutrición por sonda y presencia de una Enfermedad Inflamatoria Intestinal (Colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn). Un factor que requiere atención son los inhibidores de la bomba de protones (de uso muy masivo), ya que se asocia a un aumento en la incidencia y recurrencia de DACD.

## **Etiopatogenia**

La secuencia patogénica se inicia con una alteración de la flora bacteriana intestinal, inducida por los antibióticos. Esto permite la colonización, germinación y proliferación de *C. difficile*, si la persona ha estado expuesta a la ingestión de este agente. Luego, la bacteria libera toxinas, que son las que producen el daño tisular.

Las cepas patogénicas de *C. difficile*, que son la mayoría, son aquellas productoras de toxinas. Estas toxinas son dos, denominadas A y B. Ambas ingresan al citoplasma de las células epiteliales del colon, donde producen una glicosilación de las proteínas Rho, que causa la disgregación de los filamentos de actina del citoesqueleto y una redistribución de las proteínas de las uniones estrechas intercelulares, con los consiguientes efectos citotóxicos y de alteración de la barrera epitelial. Las toxinas también provocan la liberación de múltiples citoquinas proinflamatorias, lo que se sigue de mayor inflamación y daño del tejido. Estos fenómenos de muerte de células epiteliales, degradación del tejido conectivo, existencia de mucus y gran presencia de células inflamatorias, llevan a la aparición de pseudomembranas, lo cual es un hallazgo casi patognomónico de esta enfermedad.

La cepa NAP1/BI/027, que es hipervirulenta, es capaz de producir mayor cantidad de toxinas. Otro factor de virulencia de *C. difficile* es la toxina binaria, la cual tendría un rol más bien auxiliar en la patogenia de la enfermedad.

## **Clínica**

La DACD presenta un amplio espectro de manifestaciones clínicas, que va desde una diarrea leve de curso benigno hasta una colitis intensa con desarrollo de megacolon tóxico y complicaciones intraabdominales y sistémicas que pueden llevar a la muerte del paciente.

Usualmente la diarrea aparece dentro de la primera o segunda semana desde el inicio de la antibioterapia y continúa después de su suspensión. En un tercio de los casos, la diarrea se inicia después de que ha concluido la terapia antibiótica y, a veces, alejado de ella hasta por un par de meses. Las deposiciones son abundantes, acuosas o mucosas, pueden contener sangre y se acompañan de dolor abdominal, fiebre y compromiso del estado general. En casos más prolongados o intensos puede aparecer deshidratación, depleción de electrolitos e hipoproteinemias (por colonopatía perdedora de proteínas). Unos pocos casos evolucionan en forma fulminante, con pancolitis, hemorragia o megacolon tóxico, con todas sus consecuencias. En algunos pacientes, la colitis está confinada al colon derecho y se pueden presentar con abdomen agudo, dolor de rebote en la zona y sin diarrea.

El compromiso colónico es de grado variable. En la mayoría de los casos existe una colitis de aspecto inespecífico. Menos frecuente es la colitis pseudomembranosa, que, sin embargo, es muy específica de esta etiología, y se caracteriza por enrojecimiento de la mucosa con presencia de placas elevadas amarillentas de 3 a 9 mm, que pueden unirse. Habitualmente existe afección rectosigmoidea, pero hasta un tercio de los pacientes presentan la lesión sólo en el colon derecho.

Es importante clasificar la DACD de acuerdo a su gravedad, ya que ello tiene importancia para el manejo de los pacientes y la elección del tratamiento antibiótico que deberá emplearse. Se propone clasificar la DCAC en tres categorías de gravedad: A) leve a moderada: no existe compromiso sistémico o es leve, sin estar presentes los criterios para definir las otras categorías. B) grave: presenta alguno de los siguientes criterios: edad mayor de 65 años, inmunosupresión, leucocitosis mayor o igual a  $15.000/\text{mm}^3$ , albuminemia menor de 3 g/dL, creatininemia mayor o igual a 1,5 mg/dL o aumento mayor de 50% sobre el basal. C) grave complicada: si presenta alguno de los siguientes criterios: cambio del estado mental, íleo, megacolon, *shock*, lactato sérico mayor de 2,2 mmol/L o requerimiento de hospitalización en unidad de cuidados intensivos.

## Enfoque diagnóstico

Se debe plantear DACD especialmente en personas con tratamientos antibióticos actuales o recientes, y también en condiciones tales como pacientes con enfermedades inflamatorias intestinales (EII), inmunodeprimidos, en terapia con antineoplásicos y pacientes con insuficiencia renal crónica avanzada. Debe sospecharse en todo paciente hospitalizado que inicie un cuadro diarreico.

El diagnóstico se basa en el cuadro clínico, los exámenes de laboratorio y, a veces, en la endoscopia del colon. En los exámenes generales se puede encontrar anemia, leucocitosis, aumento de la creatininemia, elevación de la velocidad de sedimentación y proteína C reactiva. Los leucocitos fecales pueden estar presentes o no.

Los exámenes específicos para el diagnóstico se efectúan en muestras de deposiciones y existen varios de ellos:

- a) El cultivo de *C. difficile* es bastante difícil y con poco valor predictivo, ya que existen portadores asintomáticos y, también, cepas no toxigénicas.

- b) El ensayo de citotoxicidad de filtrado de deposiciones en cultivos celulares, con evaluación de la neutralización de toxina, posee alta especificidad. Sin embargo, su costo es elevado, es un método lento y su sensibilidad no es óptima.
- c) Una de las técnicas más utilizadas es la detección de toxinas mediante técnica de inmunoensayo enzimático, lo cual es más barato y rápido. Existen ensayos que detectan sólo la toxina A y otros que son capaces de detectar ambas toxinas, siendo mejor esta segunda opción. Su especificidad es muy alta, pero la sensibilidad es un problema, ya que se reportan cifras entre 31 y 99%.
- d) Los ensayos moleculares que detectan los genes de *C. difficile* que codifican las toxinas, entre ellos la reacción de polimerasa en cadena (PCR) y el Lamp (“Loop-mediated isothermal amplification”), han comenzado a imponerse como una excelente alternativa, ya que su costo no es tan elevado, son rápidos y su sensibilidad es superior al 95%; sin embargo, pueden existir falsos positivos si hay contaminación.
- e) El inmunoensayo para detectar glutamato deshidrogenasa, enzima presente en el *C. difficile*, puede ser útil dentro de un algoritmo diagnóstico, pues si bien tiene buena sensibilidad, requiere de un test confirmatorio de toxinas, ya que no es capaz de diferenciar entre cepas toxigénicas y no toxigénicas.

Para la práctica clínica se recomienda como método de elección alguno de los ensayos moleculares mencionados, que están cada vez más disponibles en nuestro país, especialmente la técnica de PCR. Es importante recalcar que sólo se debe efectuar en pacientes con un cuadro clínico compatible. Por otra parte, no se recomienda repetir un mismo examen en una segunda muestra de deposiciones, ya que la mejoría en la sensibilidad diagnóstica es marginal y además, aumenta el costo.

La búsqueda de colitis pseudomembranosa, mediante rectosigmoidoscopia flexible, es menos utilizada. Se debe recordar que el compromiso puede ser sólo del colon derecho, por lo que podría ser necesario una colonoscopia larga. Se sugiere efectuar exploración endoscópica si no hay disponibilidad de los exámenes en deposiciones, cuando hay íleo (ausencia de deposiciones) o cuando se pretende descartar otro diagnóstico. Es necesario tener presente que la colonoscopia está contraindicada en el megacolon tóxico.

Otro estudio de utilidad es la tomografía axial, la que puede demostrar engrosamiento de la pared colónica. Es más valiosa en casos graves y en aquellos con compromiso predominante del colon derecho.

## **Bases del tratamiento**

El tratamiento debe incluir la suspensión o cambio del antibiótico asociado a la aparición de la DACD, dependiendo de la situación clínica del paciente. Si no es recomendable suspender la terapia antibiótica, en lo posible se debe optar por alguno menos asociado al desarrollo de DACD. Además, se emplean medidas dietéticas, de apoyo general e hidratación, en concordancia con la gravedad del cuadro clínico. En los casos más leves se ha descrito que puede no ser necesario el tratamiento antibiótico específico.

Un punto importante a considerar es que la recurrencia, es decir la reaparición de diarrea después de un tratamiento exitoso y con demostración de que la causa es *C. difficile*, es un problema clínico, pues se presenta en alrededor de 20% de los casos después de un primer episodio de DACD. Además, esta probabilidad aumenta si se producen nuevas recurrencias, por ejemplo es 60% si han existido dos o más recurrencias.

### **1. Tratamiento de un primer episodio**

- a) En el caso de DACD leve a moderada, el tratamiento específico es metronidazol 500 mg cada 8 h por 10 a 14 días, vía oral (en los pacientes con EII se sugiere que el tratamiento sea con vancomicina oral).
- b) En cuadro grave, se recomienda utilizar vancomicina, por vía oral, en dosis de 125 mg cada 6 h por 10 a 14 días. Si no hay respuesta a los 3 a 5 días, elevar la dosis a 250 mg cada 6 horas.
- c) En los casos graves complicados se utiliza vancomicina 250 o 500 mg cada 6 h, vía oral o por sonda nasogástrica, más metronidazol 500 mg cada 8 h por vía intravenosa. Si existe íleo se debe considerar el uso de vancomicina intracolónica, 500 mg cada 6 h, diluida en 100 cc de solución salina. Además, se requiere la evaluación conjunta con el equipo de cirugía, pues se puede requerir una colectomía de urgencia si no hay respuesta favorable o aparecen complicaciones abdominales.

### **2. Tratamiento de la recurrencia**

- a) Ante una primera recurrencia, el tratamiento específico es el mismo indicado para tratar un primer episodio.
- b) En el caso de una segunda recurrencia, se recomienda usar vancomicina por un período prolongado y en dosis decrecientes. Un esquema usado es 125 mg cada 6 h por 14 días, luego 125 mg cada 12 h por 7 días, luego 125 mg al día por 7 días, luego 125 mg cada 2 días por 8 días (4 dosis) y terminar con 125 mg cada 3 días por 15 días (5 dosis).
- c) En el caso de una tercera recurrencia se puede considerar el trasplante de microbiota fecal, con el cual se han obtenido muy buenos resultados (esta terapia también puede ser considerada antes de la tercera recurrencia, en casos seleccionados). Otra opción es el uso de vancomicina por 14 días, seguida de rifaximina 400 mg cada 8 h por 28 días.

### **3. Otros tratamientos**

Existen otras alternativas de terapia que han sido utilizadas en los casos de DACD recurrente, tales como:

- a) Probióticos. En el contexto de la DACD recurrente, se ha reportado que el uso de *S. boulardii* por cuatro semanas redujo la recurrencia, pero esto no ha sido reproducido en estudios ulteriores. Las guías no recomiendan el uso de probióticos con esta indicación.
- b) Anticuerpos monoclonales antitoxinas de *C. difficile*, que en estudios recientes han mostrado resultados prometedores.

- c) Otras. Se ha utilizado nitazoxanida, gammaglobulina humana policlonal, colestiramina, tolevamer, etc. La colestiramina se puede utilizar pues es capaz de capturar las toxinas; pero también captura la vancomicina, por lo que su uso concomitante no es apropiado.

## Prevención

En la prevención de la aparición de DACD y de la transmisión del agente de un paciente a otro es necesario implementar una serie de medidas, que son de la más alta importancia: políticas de uso racional de antibióticos; utilización con precaución de los inhibidores de la bomba de protones; aislamiento de los pacientes infectados, al menos hasta 48 h después que las deposiciones sean formadas, idealmente en pieza individual, o en cohorte con baño exclusivo, si no se cuenta con la primera opción; uso apropiado de guantes y delantales por parte del personal que atienda al paciente; desinfección prolija de las habitaciones y los objetos expuestos a *C. difficile*, con soluciones cloradas (con 5.000 ppm) o peróxido de Hidrógeno; capacitación del personal de salud en las medidas de prevención.

Respecto al uso de probióticos (en concomitancia con la terapia antibiótica) como medida de prevención de la DACD, existen múltiples trabajos y revisiones sistemáticas, que en general muestran un efecto beneficioso de algunos probióticos en este contexto. Por tanto puede sugerirse su indicación. Dicho beneficio parece no existir en mayores de 65 años. Además, su uso en inmunosuprimidos conlleva el riesgo de bacteriemia o fungemia (según el probiótico de que se trate). Debe considerarse que los probióticos son un grupo muy grande de microorganismos y sólo algunos de ellos han mostrado utilidad. Por otra parte es necesario consignar que no todas las guías y autores están de acuerdo en esta utilidad de los probióticos.

## Referencias

1. Hernández-Rocha C, Pidal P, Ajenjo M, et al. Consenso chileno de prevención, diagnóstico y tratamiento de la diarrea asociada a *Clostridium difficile*. Rev Chilena Infectol 2016; 33: 98-118.
2. Leffler D, Lamont T. *Clostridium difficile* infection. N Engl J Med 2015; 373: 1539-48.
3. Bagdasarian N, Rao K, Malani P. Diagnosis and treatment of *Clostridium difficile* in adults: a systematic review. JAMA 2015; 313: 398-408.
4. Hernández-Rocha C, Naour S, Álvarez-Lobos M, Paredes D. Infecciones causadas por *Clostridium difficile*: una visión actualizada. Rev Chilena Infectol 2012; 29: 434-45.
5. Fehér C, Mensa J. A comparison of current guidelines of five international societies on *Clostridium difficile* infection management. Infect Dis Ther 2016; 5: 207-30.
6. Cohen S, Gerding D, Johnson S, et al. Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults: 2010 update by the Society for healthcare epidemiology of America (SHEA) and the Infectious diseases society of America (IDSA). Infect Control Hosp Epidemiol 2010; 31: 431-55.



7. Debast S, Bauer M, Kuijper E. European society of clinical microbiology and infectious diseases: update of the treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection. Clin Microbiol Infect 2014; 20 (Suppl 2): 1-26.
8. Trubiano J, Cheng A, Korman T, et al. Australasian Society of Infectious Diseases updated guidelines for the management of *Clostridium difficile* infection in adults and children in Australia and New Zealand. Intern Med J 2016; 46: 479-93.
9. McCollum D, Rodríguez J. Detection, treatment and prevention of *Clostridium difficile* infection. Clin Gastroenterol Hepatol 2012; 10: 581-92.
10. Kelly C, Lamont J. Antibiotic-associated diarrhea, pseudomembranous enterocolitis, and *Clostridium difficile*-associated diarrhea and colitis. En Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. Pathophysiology/Diagnosis/Management. Feldman M, Friedman L, Brandt L editors. 9º ed. Elsevier 2010. pág. 1889-903.

---

# CONSTIPACIÓN

---

*Dr. Samuel Sabah Telias*

La constipación no es una enfermedad ni un signo sino un síntoma y la no comprensión de ello puede llevar a una serie de problemas para el paciente y su médico (estudio y enfoque terapéutico). Como síntoma, puede ser indicativa de numerosas enfermedades y el diagnóstico diferencial abarca un amplio espectro de patologías. En ocasiones no se trata de una condición de gravedad, pero puede alterar significativamente la calidad de vida de los pacientes.

El término constipación tiene diferentes significados para los pacientes, según lo que consideren como un patrón defecatorio “normal”. Puede implicar que las deposiciones son demasiado pequeñas, duras, difíciles de expulsar, infrecuentes o que existe una sensación de evacuación incompleta después de la defecación.

Debido a lo anterior, y con el fin de unificar criterios, se han realizado reuniones de consenso (Roma IV) en que se ha definido constipación (estreñimiento funcional) como:

“Se trata de un trastorno funcional intestinal en el que predominan síntomas de defecación dificultosa, infrecuente o incompleta. Estos pacientes no deben cumplir criterios de síndrome de intestino irritable, aunque el dolor y/o la hinchazón abdominal pueden estar presentes, pero sin ser síntomas predominantes”.

## **Criterios diagnósticos**

1. Presencia de 2 o más de los siguientes criterios:
  - a) Esfuerzo excesivo al menos en 25% de las deposiciones.
  - b) Heces duras al menos en 25% de las deposiciones (tipos 1-2 de Bristol).
  - c) Sensación de evacuación incompleta al menos en 25% de las deposiciones.
  - d) Sensación de obstrucción o bloqueo anorrectal al menos en 25% de las deposiciones.
  - e) Se realizan maniobras manuales para facilitar la defecación al menos en 25% de las deposiciones.
  - f) Menos de 3 deposiciones espontáneas completas a la semana.
2. La presencia de heces líquidas es rara sin el uso de laxantes.
3. No deben existir criterios suficientes para el diagnóstico de síndrome de intestino irritable.
4. Los criterios deben cumplirse al menos durante los últimos 3 meses y los síntomas deben haberse iniciado como mínimo 6 meses antes del diagnóstico.

En este capítulo nos referiremos principalmente a la constipación funcional.

Es importante, al enfrentar un paciente con constipación, intentar identificar los trastornos defecatorios como explicaremos más adelante.

Estudios epidemiológicos revelan que entre 12 y 30% de la población mundial presenta o ha presentado episodios de constipación, debiendo consultar a un médico

(cifras que varían según población estudiada y definición utilizada). En Sudamérica los estudios reportan una prevalencia de 18% aproximadamente. En EE. UU. se han documentado alrededor de 8 millones de visitas médicas al año relacionadas con este síntoma. La mayoría de las consultas médicas a nivel mundial, son atendidas inicialmente por médicos de atención primaria.

La constipación aumenta notoriamente después de los 65 años, observándose con mayor frecuencia en mujeres, raza negra, individuos con hábitos sedentarios, obesos y con una dieta pobre en fibra e ingesta de líquidos. Algunos estudios también señalan mayor prevalencia en poblaciones con bajo nivel socioeconómico, residencia rural y climas fríos.

La diferencia por género entre hombres y mujeres (1,01 a 3,77) se equipara en los mayores de 70 años, sin aclararse el mecanismo de esta situación, sugiriendo un rol de las hormonas sexuales femeninas.

Diversos estudios han encontrado que la constipación es un problema importante para el paciente respecto a su calidad de vida. Dado lo anterior, es conveniente que los médicos generales y especialistas, manejen adecuadamente esta patología.

Según la etiopatogenia se puede clasificar como:

- a) Primaria (Funcional o idiopática).
- b) Secundaria.

Cuando nos enfrentamos a un paciente constipado, debemos considerar las diversas causas y mecanismos que pueden conducir a esta patología (Tabla 1).

## **Constipación funcional (subtipos)**

Con el fin del enfoque terapéutico, luego de descartar causas secundarias, estudiando la motilidad colónica y disfunción anorrectal, se han reconocido 3 subtipos:

### ***A) Tránsito lento***

Se refiere a la constipación funcional con tránsito intestinal lento, manifestándose por un retardo en el paso de la materia fecal por el colon. La “principal” queja del paciente en estos casos es la defecación infrecuente.

Se asociaría a una alteración del plexo mientérico, con disminución de ondas de contracción propulsivas, relacionado con una disminución del volumen de células de Cajal, que son importantes para la generación del ritmo eléctrico basal que determina la actividad contráctil propulsiva del colon. Se ha demostrado en este grupo una disminución de células endocrinas (enteroglucagón y serotonina).

El término “Inercia de colon” se reserva para aquellos casos más severos en que el tiempo de tránsito colónico está prolongado por una escasa actividad motora. En estos casos destaca una retención mayor del 20% de los marcadores radiopacos en el estudio de tránsito colónico, con una distribución uniforme de los marcadores a lo largo del colon. Se observa más frecuentemente en mujeres jóvenes y su etiología es desconocida aunque se asocia también a una alteración del plexo mientérico y sus neurotransmisores.

Tabla 1. Clasificación etiopatogénica de la constipación crónica

<b>A) Falla en la dieta y hábitos</b> Dieta pobre en residuos, ingesta de alimentos que favorecen heces duras (queso, arroz, chocolate, etc.), vida sedentaria, postración prolongada, abuso de laxantes, inestabilidad del reflejo rectal
<b>B) Enfermedades anorrecto-colónicas específicas</b> Anales: fisura, hemorroides, estenosis. Obstructivas: cáncer, vólvulos, hernia, intususcepción, endometriosis, inflamatorias (diverticulitis, colitis isquémica, tuberculosis, afecciones de transmisión sexual). Rectocele y prolapso rectal. Síndrome del periné descendido
<b>C) Alteraciones de la motilidad</b> Tránsito lento idiopático, enfermedad diverticular, miopatías viscerales primarias y secundarias, megacolon y megarrecto idiopático
<b>D) Alteraciones psiquiátricas</b> Depresión, psicosis, anorexia nerviosa
<b>E) Farmacológicas (Ej.)</b> Opiáceos y derivados, antidepresivos, compuestos de hierro, anticolinérgicos, antiácidos, diuréticos, antiparkinsonianos, anticonvulsivantes
<b>F) Neurológicas</b> Aganglioneosis (Hirschsprung, Chagas), lesiones espinales (trauma, esclerosis múltiple, para y tetraplejias, tumores), cerebrales (tumores, Parkinson)
<b>G) Endocrino-metabólicas</b> Hipotiroidismo, embarazo, diabetes mellitus, síndrome urémico, feocromocitoma, hiperparatiroidismo y otros estados hipercalcémicos

***B) Síndrome de obstrucción defecatoria o trastorno defecatorio***

Se trata de un subgrupo en que se utiliza esta terminología con el fin de ampliar el número de patologías que incluyen una alteración del tracto de salida, involucrando alteraciones orgánicas y funcionales del piso pelviano. Por lo tanto, en este grupo no sólo se incluye la constipación funcional, sino que también causas secundarias.

Se puede originar en causas funcionales como unión rectosigmoidea hiperactiva, motilidad anorrectal anormal, contracción paradójal del esfínter externo, inadecuada relajación anal, descenso del periné y orgánicas como megarrecto, invaginaciones rectoanales o recto-rectales, sigmoidoceles, prolapso rectal, entre otros. La falta de coordinación o disinerгия de los músculos involucrados en la defecación es una de las principales causas de esta alteración (más que las alteraciones anatómicas señaladas), lo que conducirá a una disfunción del piso pelviano que se manifiesta por la dificultad en expulsar deposiciones desde la región rectosigmoidea hacia el ano.

“La principal” queja del paciente es el gran esfuerzo para expulsar la deposición.

***C) Constipación con tránsito normal***

En este subtipo, luego del estudio, se descarta tránsito lento y trastorno defecatorio.

En ocasiones cualquier tipo de constipación se puede asociar a un trastorno funcional digestivo.

En estos casos la constipación se acompaña de molestias digestivas como: Dolor y distensión abdominal, meteorismo y ruidos hidroaéreos aumentados.

Se reconoce un grupo con hipersensibilidad y otro con hiposensibilidad visceral.

Últimamente más que diferenciar y clasificar grupos (que se van modificando en el tiempo), la tendencia es hacer un estudio adecuado para una terapia individualizada, observándose incluso que luego de finalizar el estudio, hay pacientes que no son clasificables sólo en un grupo, sino que se superponen patologías de tránsito lento con trastorno defecatorio.

## **Constipación en el anciano**

Dado que la prevalencia en este grupo etario aumenta considerablemente, es útil señalar algunas consideraciones especiales al evaluar estos pacientes. Como se señaló anteriormente, la constipación es más frecuente en mayores de 65 años. Estudios en hogares de ancianos han demostrado cifras de hasta 50% de prevalencia de constipación, con uso diario de laxantes hasta de 75% en esta población.

El anciano presenta mayor constipación, influyendo para esta situación especialmente la disfunción del piso pelviano, tránsito lento, poca actividad física, ingesta disminuida de alimentos y medicamentos que favorecen la constipación: analgésicos (en especial derivados de opiodes), agentes anticolinérgicos, bloqueadores de canales de calcio, antidepresivos (en especial tricíclicos), suplementos de calcio, suplementos de hierro, diuréticos, antipsicóticos, antiparkinsonianos y abuso de laxantes.

Los ancianos presentan con mayor frecuencia alteraciones neuromusculares del piso pélvico con la consiguiente disfunción y pérdida de elasticidad de los tejidos. Se encuentra en ocasiones una alteración de la motilidad mediada por daño neuronal (ganglios mientéricos), disminución sensorial a la distensión rectal y alteración del deseo defecatorio.

En mujeres ancianas es más frecuente de encontrar rectocele, sigmoidocele e intususcepción rectoanal, lo que también influye en este cuadro.

Existen aspectos psicológicos, que también favorecen que algunos ancianos “se obsesionen” con la frecuencia defecatoria.

Asociaciones comunes con constipación en el anciano:

- Alteraciones metabólicas: Diabetes mellitus, hipotiroidismo, insuficiencia renal.
- Alteraciones hidroelectrolíticas: Hipercalcemia, hipokalemia, hipomagnesemia.
- Trastornos neurológicos: Síndrome parkinsoniano, esclerosis múltiple, lesión de médula espinal, neuropatías.
- Demencia.
- Trastornos miopáticos.

Es importante señalar que todo paciente con tendencia a la constipación y en especial si es anciano, en caso de hospitalización por cualquier motivo, este síntoma probablemente se va a exacerbar por los siguientes desencadenantes: poca movilidad, uso ocasional de algunos medicamentos (derivados de opiodes, anticolinérgicos), dieta liviana (con frutas y verduras cocidas), poca ingesta de líquido, uso de “baño extraño al paciente” y tener que obrar “acostado” en ciertas ocasiones.

## Estudio del paciente con constipación

### *Historia clínica*

Es importante consignar edad, sexo, actividad física, hábitos alimentarios, uso de medicamentos (incluyendo laxantes). Averiguar sobre historia obstétrica, neurológica, traumas, abuso sexual y problemas psiquiátricos.

En forma dirigida consultar por edad de comienzo de la constipación, defecación con dolor (patología orificial), deposiciones con sangre, si se asocia a compromiso del estado general (pérdida de peso), averiguar cuál es la percepción de constipación por parte del paciente, dificultad para defecar (frecuencia, consistencia, necesidad de desimpactación manual, episodios de fecaloma). Existen diversas escalas y clasificaciones para la descripción de la forma y consistencia de las deposiciones (ej. Bristol). Completar historia con antecedentes mórbidos personales y familiares.

Es importante investigar y preguntar por “signos de alarma” asociados a la constipación:

- Cambio en el hábito intestinal luego de los 50 años de edad.
- Sangre en las deposiciones.
- Anemia ferropriva.
- Antecedentes familiares de cáncer de colon o enfermedad inflamatoria intestinal.
- Dolor abdominal significativo y persistente.

Existe un grupo de pacientes en que hay que anticiparse a los problemas que puede generar la constipación y consultarles periódicamente si están presentando este síntoma, como son la mujer embarazada, el paciente oncológico con dolor y el paciente con dolor crónico no oncológico en terapias con opiodes y derivados.

### *Examen físico*

Además de una examen general y segmentario que debe incluir inspección perianal (fisura, fistulas, prolapso, etc.) y tacto rectal (evaluar presencia de tumores, disfunción del piso pelviano y tonicidad esfínter anal), realizar un examen neurológico completo y ginecológico en el caso de las mujeres.

## Exámenes para estudiar al paciente constipado

Exámenes diagnósticos de laboratorio (hemograma, hormonas tiroideas, calcemia, etc.) y para evaluar morfología del colon (colonoscopia convencional, virtual, enema baritada) se han recomendado para descartar causas secundarias.

En general la colonoscopia convencional no se recomienda en todo paciente que consulta por constipación, pero sí con sospecha de lesión orgánica obstructiva del colon, signos de alarma, mayores de 50 años o con factores de riesgo de desarrollar un cáncer colorrectal.

### *Evaluación del tránsito colónico lento*

#### *1. Tránsito colónico*

Se demuestra de manera objetiva, cuanto se demora en salir por el ano lo que

el paciente ingiere por vía oral. Se administra por vía oral una cápsula que contiene anillos radiopacos y se controla con radiografías simples de abdomen su progresión intestinal y evacuación.

## *2. Estudio de tránsito de intestino delgado*

Se puede utilizar cuando se sospecha que el tránsito lento se asocia a una hipo motilidad intestinal generalizada y se puede realizar a través de un seguimiento de la columna de bario o un estudio oro-cecal de lactulosa a través de aire espirado, ya que los pacientes con problemas de motilidad intestinal generalizada no se beneficiarán de una cirugía de colon. También se puede evaluar la alteración de la motilidad de intestino delgado a través de manometría de ese segmento del tubo digestivo.

Se ha utilizado para medir velocidad de tránsito, la cápsula de motilidad inalámbrica, la cual permite identificar inercia colónica y alteraciones motoras del aparato digestivo. Es un dispositivo que mediante la lectura simultánea de presión, niveles de pH y temperatura, cuyos datos son enviados por telemetría a un sistema de registro, detecta la presencia de tránsito colónico lento, normal o rápido. Proporciona datos muy confiables, pero su principal inconveniente es el elevado costo y poca disponibilidad en la mayoría de los centros de salud.

## ***Evaluación del paciente con síndrome de obstrucción defecatoria y/o disfunción del piso pelviano***

### *1. Manometría anorrectal*

Evalúa la eficacia del aparato esfinteriano, la coordinación (reflejos rectoanal y recto esfinteriano), el umbral de percepción del deseo defecatorio y los reflejos de acomodación rectal.

Este examen se puede complementar con el test de expulsión del balón, donde se solicita al paciente que expulse un balón insuflado con aire o agua. Si el paciente es capaz de expulsar dicho balón es improbable que la causa de la constipación sea relacionada con disfunción del piso pelviano. La tendencia actual en la mayoría de las publicaciones internacionales es comenzar el estudio con la manometría anorrectal, incluso previo al tránsito colónico. A pesar de lo anterior, algunos especialistas señalan que como la manometría anorrectal no está disponible en todos los centros, es aceptable que analizando caso a caso, se realice inicialmente un tránsito colónico, tratando de sacar el mayor rendimiento a la anamnesis y examen rectal en el entendimiento que un tránsito lento, no excluye un trastorno defecatorio.

### *2. Defecografía*

Consiste en una evaluación dinámica de la defecación que revela el comportamiento normal o patológico del recto, canal anal, periné y estructuras adyacentes. Puede hacerse por técnica radiológica convencional o por resonancia (defeco-resonancia), la que tiene como ventaja someter al paciente a menor radiación y poder evaluar estructuras vecinas.

En la Figura 1 se sugiere un algoritmo de manejo en el estudio inicial de la constipación (proposición de American Gastroenterological Association-AGA).

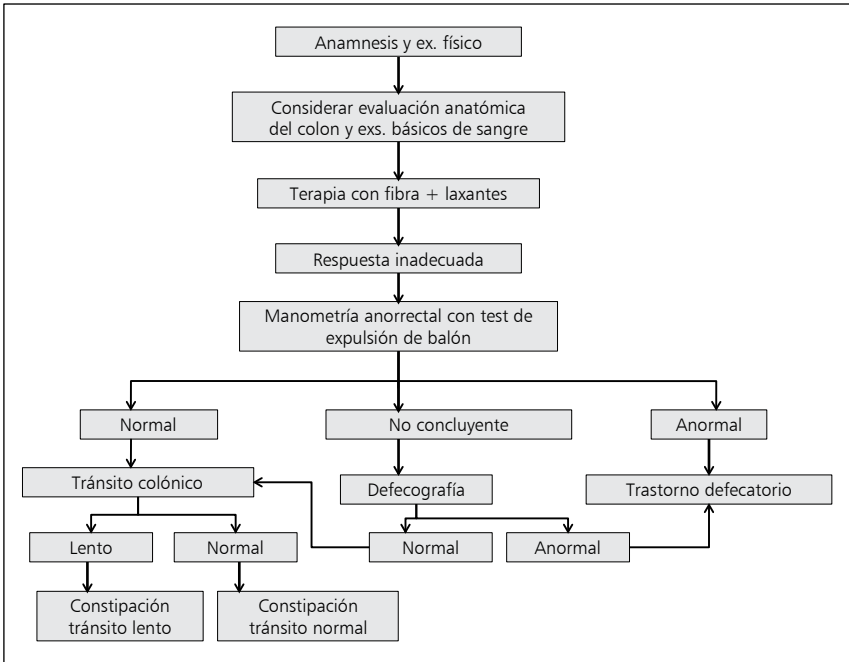


Figura 1. Estudio de la constipación.

## Tratamiento

Como medida general, es fundamental en todo paciente constipado, independiente de la causa, corregir hábitos higiénicos-dietéticos (educación):

- Es importante recuperar el deseo fisiológico de la evacuación evitando inhibirlo. Sin embargo, las exigencias sociolaborales no brindan condiciones adecuadas en términos de espacio físico y psicológico para atender este tipo de necesidades.
- Ingesta adecuada de líquidos: Se recomienda por lo menos 2 litros diarios. El agua hidrata la deposición, facilitando su paso a través del intestino, además de ser necesaria para la excreción y actividad enzimática del intestino delgado. A pesar de lo descrito, hay pacientes que incluso ingiriendo gran cantidad de líquido diario, no logran un tránsito intestinal adecuado y requieren medidas complementarias.
- Consumo de fibra: La cantidad de fibra ideal para la formación de un peso fecal de 200 g diarios con un tiempo de tránsito de 40 a 48 h, varía de un individuo a otro, pero la mayoría de la población logra este objetivo con el consumo de 20 a 35 g de fibra por día como mínimo (o 10 a 13 g por 1.000 calorías aprox.), ya sean aportadas por la dieta o medidas adicionales. Se puede combinar fibra insoluble (cereales) y solubles (frutas y verduras). En ocasiones se justifica la evaluación y educación por parte de una nutricionista, pues el paciente en muchas ocasiones



desconoce la cantidad y calidad de fibra que consume diariamente, y lo puede orientar en cuanto a alimentos disponibles en el mercado que ayudan a la terapia de la constipación. Existe evidencias que el uso de fibra soluble (*Psyllium*) sería más beneficioso que el uso de fibra insoluble (salvado de trigo).

Hay un grupo de pacientes que el aumento en la ingesta de líquidos y fibra no le modifica su frecuencia defecatoria.

- Aumentar la actividad física en el paciente sedentario (controversial).
- Disminuir peso en el paciente obeso.
- Discontinuar fármacos que favorecen la constipación y evitar el abuso de laxantes en especial en el anciano, grupo etario en que para algunos pacientes el acto defecatorio se transforma en una inquietud “recurrente” como se señaló anteriormente.

## Terapia específica

### I. Constipación primaria o funcional

#### Terapia médica

##### A) Tránsito lento de colon

Habitualmente estos pacientes no responden sólo al aumento de fibra en la dieta y requieren del uso adicional de laxantes. Es importante aclarar al paciente que la respuesta es absolutamente individual (tolerancia, dosis, posología) y en ocasiones hay que alternar más de un laxante, pudiendo en el transcurso del tiempo, modificar dosis y posología según la respuesta de cada paciente.

- *Primera línea* de terapia: Se debe comenzar con los laxantes formadores de volumen (Ej.: Metilcelulosa, semilla de plántago, mucílago de *Psyllium*). En ocasiones pueden producir flatulencia y distensión abdominal.
- *Segunda línea* de terapia: Laxantes osmóticos (lactulosa, polietilenglicol-PEG 4.000 o 3.350) con o sin electrolitos: dosis variables: 17 g/250 cc/día (se debe dosificar según tolerancia y resultado terapéutico). Salinos (Ej.: hidróxido de magnesio). Los laxantes osmóticos pueden generar meteorismo (Ej.: lactulosa).
- *Tercera línea* de terapia: Laxantes emolientes (Ej.: aceite mineral, docusato de sodio), estimulantes (Ej.: aceite de castor, fenoltaleína) y antraquinonas (Ej.: cáscara sagrada), estas últimas se relacionan con el desarrollo de *melanosis coli*. Este tipo de laxantes de tercera línea, que sólo tiene indicación en casos seleccionados, se ha visto que producen con mayor frecuencia dolor abdominal.
- Se ha utilizado también con mucha frecuencia, como primera opción, algunos compuestos “naturales” como el extracto seco de hojas de *Cassia angustifolia* Vahl (genera cólicos intestinales según la dosis).

El horario recomendable para administrar los laxantes es variable según el paciente. Algunos recomiendan después del desayuno para poder sincronizar el reflejo gástrico.

Es importante en el momento de la elección del laxante, considerar patologías

asociadas como insuficiencia cardíaca o renal por eventuales alteraciones hidroelectrolíticas y la presencia de *melanosis coli*.

La vaselina líquida cada vez se usa menos (en especial en ancianos) por riesgo de neumonía aspirativa, deshidratación, escurrimiento de heces y malabsorción de vitaminas solubles.

Los trabajos de investigación actual en farmacoterapia de la constipación crónica, están dirigidos al desarrollo de:

- a) Estimulantes de la motilidad gastrointestinal vía receptores de serotonina (procinéticos).
  - Prucaloprida: Se utiliza en la constipación severa, especialmente en mujeres. Es un agonista altamente selectivo de los receptores 5HT<sub>4</sub> de la serotonina. Actúa aumentando la frecuencia de los movimientos intestinales y disminuye la consistencia de las deposiciones, dado que estimula la motilidad de intestino delgado y colon. La dosis recomendada es de 2 mg/día (en mayores de 65 años se debe reducir la dosis a 1 mg/día). En etapa de estudio: Naronaprida y Velusetrag.
- b) Estimulantes de la función secretora intestinal (secretagogos). Estimulan el movimiento de iones y agua dentro del lumen intestinal, acelerando y facilitando la defecación. Tendrían un papel más útil en el síndrome de intestino irritable de predominio estreñimiento o constipación.
  - Lubiprostone: Es un activador de los canales de cloro, lo cual genera un aumento de la secreción intestinal, disminuyendo así la consistencia de las deposiciones y mejorando la constipación. No tiene efecto sobre el tránsito colónico. La dosis recomendada es de 8-24 mcg dos veces al día.
  - Linaclotide: Actúa activando la guanilato ciclasa C que genera GMP cíclico, lo que finalmente se traduce en mayor secreción de cloro y bicarbonato hacia el lumen intestinal, aumentando la secreción de fluidos y acelerando el tránsito. La dosis recomendada es de 145-290 mcg/día.
  - Plecanatide: Acción similar al anterior. Dosis recomendada es 3 mg vía oral una vez al día.

Los procinéticos y secretagogos serían sólo una segunda opción en caso de fracaso a los laxantes tradicionales. Lamentablemente no hay en la actualidad trabajos comparables y con grandes series de pacientes entre los nuevos agentes procinéticos y secretagogos, en relación con laxantes tradicionales.

Se han publicado promisorios trabajos en síndrome de intestino irritable de predominio constipación con el uso de Elobixibato, el cual es un inhibidor del transportador de ácidos biliares que reduce la absorción de estos a nivel ileal, además de aumentar las contracciones intestinales.

### *Constipación inducida por opioides (CIO)*

En la mayoría de las publicaciones actuales que se refieren a la terapia de la constipación crónica, se hace mención a este problema emergente que ocurre en los pacientes que, por diversos motivos, deben recibir fármacos derivados de opioides y desarrollan constipación.

Un avance en el conocimiento de receptores periféricos de opiodes, en especial el  $\mu$  (principal localización en intestino), ha permitido desarrollar fármacos que ayudan a tratar la CIO.

Pacientes con uso crónico de derivados de opiodes por dolor crónico, se ha visto que desarrollan CIO hasta en 90% de ellos.

Los derivados de opiodes enlentecen el tránsito intestinal, estimulan la actividad no propulsiva del intestino, aumentan el tono intestinal y aumentan la absorción de líquidos en el intestino, todo lo cual favorece la CIO.

Los fármacos estudiados se han centrado en bloquear los receptores  $\mu$ ,  $\kappa$ ,  $\delta$  en el intestino. Una revisión sistemática del tratamiento de la CIO, concluyó que 3 diferentes antagonistas del receptor opioide  $\mu$  (metilnaltrexona, naloxona y alvimopan) fueron todos superiores al placebo en la terapia de CIO. El bromuro de metilnaltrexona (12 mg subcutáneo) ha sido aprobado por la FDA para la terapia de CIO en pacientes que usan opiáceos para el dolor crónico sin cáncer, como así también lubiprostona en este grupo de pacientes. En estudio actual con diversos resultados en el paciente oncológico, la oxycodona y naloxona.

Con respecto a la terapia farmacológica de la constipación, tanto el médico tratante como el paciente, tienen que considerar que la respuesta a la terapia es muy individual (dependiendo de aspectos de tolerancia, anatómicos, fisiológicos) y en ocasiones no habrá un resultado satisfactorio con los laxantes que se utilicen como primera línea. El tratamiento de la constipación es un proceso de prueba y ajuste continuo.

Los laxantes en enemas deben restringirse para situaciones límites (constipación de varios días) y utilizarse con mucho cuidado, en especial en aquellos pacientes que están con antiagregantes plaquetarios o anticoagulantes (por riesgo de sangrado en el canal anal). Los supositorios, en especial de glicerina, tampoco se recomiendan utilizar de rutina.

Lo ideal es indicar los laxantes con un plan escalonado o alternante que el paciente o el familiar conozca con anterioridad y no tener que tomar grandes dosis cuando el paciente lleva varios días sin poder obrar.

En ocasiones, es aconsejable alternar un laxante de primera línea con uno de segunda y evaluar la respuesta.

Finalmente, ¿cuál es la recomendación del “mejor laxante” para la constipación? En ausencia de grandes estudios comparativos, entre los laxantes antiguos y los más recientes disponibles en el mercado, el médico deberá considerar tolerancia, costo y efectos adversos para decidir cuál utilizar en un principio de la terapia. Habría una tendencia a utilizar inicialmente los laxantes tradicionales y ante una respuesta deficiente a estos, probar con los nuevos fármacos disponibles, siempre y cuando las reacciones adversas que se puedan presentar, sean mínimas y aceptables. En algunos casos el combinarlos, puede tener acción aditiva beneficiosa.

En la Figura 2, se sugiere un algoritmo de manejo de la constipación con tránsito normal o lento (posición de AGA).

## B) Síndrome de obstrucción defecatoria o trastorno defecatorio:

La retroalimentación o más conocida como biofeedback es el tratamiento de

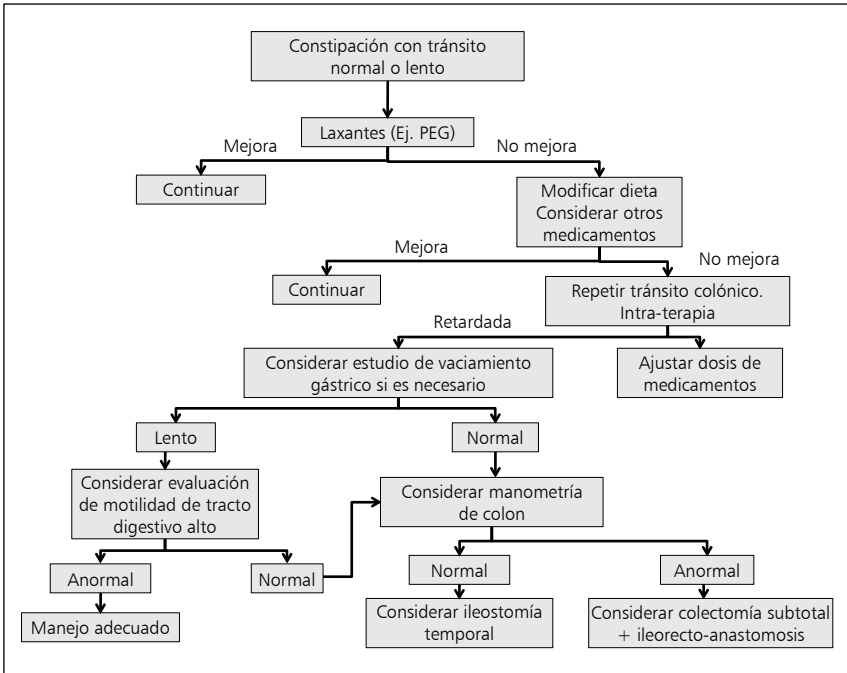


Figura 2. Manejo de la constipación.

elección en estos casos. Consiste en la reeducación de músculos del piso pelviano y esfínter anal externo para relajarlos antes de contraerlos inapropiadamente durante el esfuerzo de la defecación. Esta técnica debe ser enseñada al paciente por una persona entrenada y con experiencia (ej.: kinesiólogos). Pueden existir limitaciones en su aplicación en pacientes de la tercera edad o con daño cognitivo debido a una incapacidad para cooperar adecuadamente en este método de rehabilitación, ya que se requiere de un entendimiento de los ejercicios musculares a realizar y una adherencia a ellos con sesiones semanales.

En la Figura 3 se sugiere un algoritmo de manejo de los trastornos defecatorios (proposición de AGA).

*Terapia quirúrgica de la constipación*

En los casos de la inercia de colon, algunos pacientes seleccionados, con estudio funcional adecuado y fracaso de la terapia médica, se pueden beneficiar del tratamiento quirúrgico:

1. Colectomía total con íleo-rectoanastomosis.

Se recomienda un estudio previo de la motilidad intestinal ya sea con medición de tiempo oro-cecal a través de test de lactulosa o manometría de intestino delgado

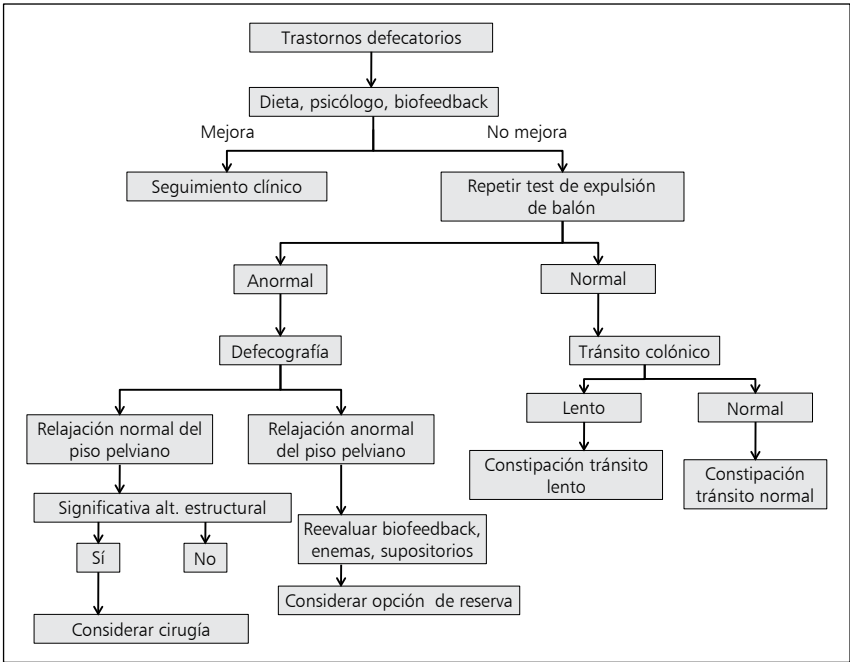


Figura 3. Manejo de los trastornos defecatorios.

según la disponibilidad de cada centro, lo que permitirá disminuir los fracasos de la terapia quirúrgica en pacientes con alteración difusa de la motilidad intestinal. Algunos autores proponen que en aquellos pacientes diagnosticados como “inercia de colon”, también sería recomendable un estudio con defecografía y manometría anorrectal dado que hay un grupo de pacientes que se sobreponen patologías.

Las colectomías segmentarias en general muestran una alta tasa de recurrencia de la constipación (algo controversial para algunos autores).

### Casos especiales

#### a) Megacolon y megarrecto

En pacientes con dilatación anormal del colon, ya sea segmentaria o difusa, la manometría anorrectal define 2 grupos según el reflejo rectoanal inhibitorio: si está ausente, la etiología puede ser congénita (Hirschsprung) o adquirida (Chagas). Si está presente, orienta a un megacolon idiopático, cuyo tratamiento es similar al de la inercia colónica.

En el caso de la enfermedad de Hirschsprung (infrecuente en adultos) con compromiso de segmentos corto o ultracortos, se sugiere una miomectomía interna. En los pacientes con megacolon Chagásico e indicación quirúrgica, se sugiere una remoción o exclusión del segmento diskinesico (operación de Duhamel-Haddad modificada) o una rectosigmoidectomía más anastomosis colorrectal.

b) Obstrucción defecatoria

En estos casos se ha utilizado la rectopexia ventral, siendo una técnica que consiste en fijar con una malla libre de tensión, la pared anterior del recto y posterior de la vagina, al promontorio sacro. Su utilidad se ha descrito en pacientes con prolapso rectal externo y en pacientes con sintomatología de obstrucción defecatoria sin prolapso rectal externa, pero con invaginación recto-rectal significativa.

2. Miomectomía anorrectal: Está seleccionada para un número limitado de pacientes como aquellos con alta presión de reposo de la región anorrectal.

3. Neuromodulación: Periférica y central

No se trata de una técnica quirúrgica propiamente tal y está indicada en pacientes con inercia colónica con fracaso de terapia médica (aun con costo económico elevado).

*Neuroestimulación periférica:* Se realiza a través del nervio tibial posterior, con electrodos de superficie, estimulando las raíces sacras (S2 y S3), lo cual aumenta significativamente el número de evacuaciones mensuales, siendo en algunos casos una técnica previa a la instalación de un marcapaso definitivo según lo positivo de la respuesta.

*Neuroestimulación central:* Se trata del implante de un marcapasos definitivo a nivel central, que estimula las raíces sacras de S2 y S3.

Las 2 técnicas de neuroestimulación han mostrado buenos resultados, con aumento de la frecuencia defecatoria en 75% de los pacientes. Técnicas implementadas inicialmente para la terapia de la incontinencia urinaria y anal.

Por lo tanto, la cirugía es una alternativa para el manejo de pacientes con constipación crónica (luego de fracaso de terapia médica individualizada como tratamiento inicial). Dado que los resultados funcionales no siempre son óptimos, existiendo el riesgo de complicaciones, se sugiere siempre una cuidadosa selección de los candidatos a cirugía, idealmente con un trabajo de equipo multidisciplinario, lo que optimizará los resultados y minimizará la morbilidad.

## II. Secundaria

En este caso, además de las medidas generales ya mencionadas, la terapia consistirá en la corrección, si es posible, de la alteración específica correspondiente.

*Agradecemos al Dr. Andrés Larach K (Departamento de Cirugía, Clínica Las Condes, Santiago-Chile), por su valioso aporte en los aspectos quirúrgicos del tratamiento de la constipación crónica.*

**Referencias**

1. Bharucha A, Pemberton J, Locke G. American Gastroenterological Association technical review on constipation. *Gastroenterology* 2013; 144: 218-38.
2. Drossman D, Hasler W. Rome IV-functional GI disorders: Disorders of gut-brain interaction. *Gastroenterology* 2016; 150: 1257-61.
3. Vázquez Roque M, Bouras E. Epidemiology and management of chronic constipation in elderly. *Clin Interv Aging* 2015; 10: 919-30.
4. Wald A. Constipation: advances in diagnosis and treatment. *JAMA* 2016; 315: 185-91.
5. Bellini B, Gambaccini D, Usai-Satta P, et al. Irritable bowel syndrome and chronic constipation: Fact and fiction. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 11362-70.
6. Andrews C, Store M. The pathophysiology of chronic constipation. *Can J Gastroenterol* 2011; 25 (Suppl B): 16 B-21 B.
7. Shin A, Camilleri M, Nadeau A, et al. Interpretation of overall colonic transit in defecation disorders in males and females. *Neurogastroenterol Motil* 2013; 25: 502-8.
8. Bharucha A, Rao S. An update on anorectal disorders for gastroenterologists. *Gastroenterology* 2014; 146: 37-45.
9. Ford A, Moayyedi P, Lacy B, et al. American College of Gastroenterology monograph on the management of irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation. *Am J Gastroenterol* 2014; 109 (Suppl 1): S2-S26.
10. Singh S, Rao S. Pharmacologic management of chronic constipation. *Gastroenterol Clin North Am* 2010; 39: 509-27.

---

# ISQUEMIA MESENTÉRICA

---

*Dr. Alex Navarro Reveco*

La isquemia mesentérica agrupa diversas situaciones clínicas de disminución significativa del flujo sanguíneo intestinal, bajo el nivel de requerimientos mínimos. Es una entidad de difícil diagnóstico, pues inicialmente existe discordancia entre síntomas intensos con signología abdominal poco clara, lo que condiciona un diagnóstico más tardío si no existe alta sospecha. Únicamente el diagnóstico precoz logrará mejorar el pronóstico, pues la mortalidad y morbilidad de esta patología aún es alta, a pesar de los avances en métodos diagnósticos y medidas de soporte en unidades de pacientes críticos. En isquemia aguda, la mortalidad podría llegar hasta 70%.

Anatómicamente la circulación intestinal depende del tronco celíaco (irriga estómago, duodeno proximal, hígado, páncreas y bazo), la arteria mesentérica superior (irriga duodeno distal, yeyuno, íleon, colon ascendente y transversal hasta el ángulo esplénico) y la arteria mesentérica inferior (irriga colon desde el ángulo esplénico hasta el recto superior). Existen colaterales entre estas arterias a través de la arcada de Bühler, arcada de Riolo y la arteria marginal de Drummond. Para que exista isquemia significativa, debe darse una reducción de flujo en 2 o más arterias principales, mayor de 70%. Las áreas limítrofes de circulación, como ángulo esplénico y sigmoides, pueden estar más expuestas al compromiso isquémico.

En ayunas, el intestino delgado recibe el 10% del gasto cardíaco y luego de la ingesta puede aumentar hasta 35%. La mayoría de este flujo (75%) se destina a mucosa y submucosa, que se afecta inmediatamente cuando el flujo es insuficiente. En situaciones de isquemia aguda, se activan enzimas lisosomales, interleuquinas y radicales libres, produciéndose edema parietal y hemorragia submucosa. La permeabilidad intestinal aumenta, favoreciendo el pasaje de gérmenes (translocación bacteriana). En el músculo intestinal se produce un aumento inicial del tono, para luego evolucionar a la atonía, dilatación y necrosis transmural cuando la isquemia persiste.

Se estima que los casos de isquemia mesentérica se distribuyen en:

- Aguda: Embolia arterial mesentérica (20-30%)  
Trombosis arterial mesentérica (5-10%)  
Isquemia arterial no oclusiva (5-10%)  
Trombosis venosa mesentérica (10-15%)  
Colitis isquémica (50%)
- Crónica: Isquemia mesentérica crónica (5%).

## **Isquemia arterial mesentérica aguda**

La isquemia arterial mesentérica aguda puede ser secundaria a embolia arterial (lo más frecuente), trombosis arterial o vasoconstricción en condiciones de bajo flujo, también llamada isquemia no oclusiva. A partir de estudios de autopsias, se ha estimado que ha disminuido la incidencia a 6,7/100.000 hab., pero la mortalidad



se mantiene en 67-85%. El diagnóstico precoz mejora la sobrevida, anticipándose al desarrollo de infarto intestinal.

La **embolia arterial** mesentérica es resultado de trombos que viajan por la circulación esplácnica, generalmente originados en el corazón (fibrilación auricular, valvulopatías, prótesis valvulares, endocarditis con vegetaciones, miocardiopatías dilatadas, infarto agudo al miocardio reciente con trombo intracavitario), y menos frecuentemente en la aorta (placas ateroscleróticas). El 6,3% de las embolias periféricas afecta la arteria mesentérica superior. La ausencia de arritmia al momento del examen no descarta esta posibilidad y se debe plantear en todo caso de dolor abdominal súbito. Los síntomas y signos atribuibles son dolor abdominal agudo (88-95%), vómitos (75-82%), diarrea (57-70%), embolia previa (33-48%) y signos peritoneales de ingreso (17%).

La **trombosis arterial** mesentérica deriva de una patología aterosclerótica crónica que compromete muchos territorios, entre ellos el mesentérico superior. Puede coexistir con enfermedad aterosclerótica carotídea, coronaria, renal y de extremidades inferiores, con los mismos factores de riesgo conocidos, como son hipertensión arterial crónica, tabaquismo, dislipidemia y diabetes, entre otros. La placa ateromatosa obstruye progresivamente el lumen, sin embargo, antes del infarto intestinal existe una historia de dolor abdominal recurrente tipo angina intestinal y baja de peso en 50% de los pacientes. En otros casos, una placa no oclusiva puede accidentarse, con la consecuente trombosis aguda local, que genera el evento oclusivo.

La isquemia mesentérica **no oclusiva**, corresponde a la reducción significativa del flujo secundario a vasoespasmo. Es de especial importancia en cirugía coronaria, *shock* de cualquier etiología, insuficiencia cardíaca, arritmia, hemodiálisis con marcada hipotensión, sepsis, pancreatitis con hipovolemia, vasoconstrictores espláncnicos y digitálicos.

Los síntomas en la isquemia arterial mesentérica aguda se pueden agrupar en fases evolutivas, aunque en ocasiones se entremezclan:

- 1ª Dolor intenso y aumento en peristaltismo, a veces con urgencia evacuatoria.
- 2ª Íleo y atenuación transitoria del dolor.
- 3ª Signos de irritación peritoneal por progresión de la necrosis.
- 4ª Sepsis por translocación bacteriana y *shock* séptico.

### **Diagnóstico**

El laboratorio de la isquemia arterial mesentérica aguda es inespecífico, pero se puede observar leucocitosis, desviación a izquierda y elevación de proteína C reactiva. Además, acidosis metabólica, aumento de lactato, azotemia prerrenal, aumento de hematocrito por hemoconcentración.

Se ha intentado detectar algún marcador bioquímico que permita sospechar precozmente el desarrollo de isquemia. La leucocitosis y el Dímero-D tienen sensibilidad de 80-89%, pero especificidad de 40%, elevándose en etapas avanzadas de isquemia. El lactato también se eleva en etapas tardías, dada la capacidad hepática de metabolizar lactato proveniente de la circulación portomesentérica.

Los nuevos y promisorios marcadores, son proteínas citosólicas del enterocito,

liberadas a circulación en situaciones de isquemia, como alfa glutatión S-transferasa (GST) y proteína intestinal ligadora de ácidos grasos (I-FABP). Esta última, por su vida media plasmática corta y su excreción renal, se mide en orina. En la Tabla 1 se describe la sensibilidad y especificidad de nuevos biomarcadores de isquemia.

### Imágenes

La radiografía simple de abdomen puede ser normal en etapas iniciales y los signos radiológicos son tardíos, implicando mayor gravedad y por ende riesgo de mortalidad. En estos casos se puede observar íleo de grado variable, líquido interasas, impresiones digitales del intestino, neumatosis intestinal o gas en territorio portal.

La ecotomografía doppler-duplex tiene una sensibilidad de 80-90% y especificidad de 92-100%. La ausencia de flujo o el hallazgo de un *peak* en la velocidad de flujo, orientan a obstrucción vascular. Sin embargo, no es útil en detectar émbolos en la arteria mesentérica, ni oclusiones más distales.

La tomografía axial computada (TAC) puede detectar el trombo arterial, gas venoso intramural o portal, pérdida de contraste en pared intestinal, infarto esplénico o hepático. La presencia de abundante líquido interasas o aire libre, dan cuenta de una fase de infarto intestinal.

Con la aparición del TAC multicorte helicoidal estos signos radiológicos pueden ser más evidentes en forma precoz, lo cual reduce el retraso en el diagnóstico. Mediante reconstrucciones en la fase de contraste endovenoso (AngioTAC) se puede observar la anatomía vascular y establecer él o los segmentos afectados. La disminución o ausencia de contraste en la pared intestinal tiene especificidad de 96% para isquemia. Actualmente, el AngioTAC ha desplazado a la angiografía como *gold standard* en la evaluación de esta condición clínica.

Uno de los inconvenientes del AngioTAC y uso de contraste es la potencial nefrotoxicidad, que en el contexto de polipatología de estos pacientes, es un riesgo. Frente al beneficio del diagnóstico precoz, se debe evaluar su aplicación caso a caso. Otros estudios de imágenes, con menor nefrotoxicidad, corresponden a la Angiorresonancia magnética de contraste, pero tiene menor resolución espacial, demanda más tiempo y la disponibilidad es menor. Una ventaja es que podría medir flujo. La posibilidad de medir la respuesta del flujo postprandial se reserva más bien para situaciones de isquemia crónica.

Tabla 1. Nuevos biomarcadores de isquemia

	Sensibilidad	Especificidad
I-FABP	79%	91%
D-lactato	71%	74%
Glutatión S transferasa	68%	84%
Albúmina modificada por isquemia	94%	86%
Citrulina	39%	100%

## **Tratamiento**

Las medidas generales consisten en hidratación endovenosa, oxigenación, protección gástrica, sonda nasogástrica si presenta vómitos o marcada distensión abdominal, anticoagulación con heparina endovenosa, antibióticos de amplio espectro (cobertura gram negativo y anaerobios), estabilización de la presión arterial y manejo de arritmias.

El diagnóstico generalmente se confirma con la información que entrega el AngioTAC. Si existe duda diagnóstica y alta sospecha de isquemia, se puede efectuar angiografía. Con la representación anatómica se puede planear el tratamiento.

En los últimos años, el tratamiento endovascular ha tomado mayor relevancia y se indica con más frecuencia que el tratamiento quirúrgico. Con catéteres especiales es posible realizar aspiración del trombo y si se observan signos de estenosis arterial significativa, es posible realizar angioplastia e instalar stents. En caso de falla del tratamiento endovascular, existe como alternativa realizar arteriotomía y posteriormente la embolectomía mediante balón de Fogarty. Si la estenosis arterial es significativa, es posible instalar stent en forma retrógrada (ROMS).

Si se sospecha infarto intestinal, el tratamiento debe ser quirúrgico. Se debe restablecer el flujo mesentérico, además de realizar resección del segmento no viable. La revisión de la vitalidad intestinal luego de unos 30 minutos, permitirá definir si se requiere una nueva resección de segmentos no viables. En caso de duda, se puede realizar laparostomía contenida y “*second look*” en 12 o 24 h.

En los casos de trombosis con estenosis arterial significativa o de gran longitud, en que no es posible instalar stent (anterógrado o retrógrado), se debe revascularizar construyendo puente aorto-mesentérico (idealmente con material autólogo).

En isquemia mesentérica aguda no oclusiva, el manejo será angiográfico, mediante infusión de vasodilatadores (nitroglicerina, papaverina, glucagón o prostaglandina E1), excepto cuando se sospeche infarto intestinal constituido, en que irá a una resección segmentaria.

## **Trombosis venosa mesentérica**

La **trombosis venosa** mesentérica (TVM) es de aparición brusca, gatillada tanto por estados de hipercoagulabilidad, como por factores infecciosos locales intra-abdominales, o incluso traumáticos. Hasta en 80% se puede detectar algún factor predisponente.

Se debe investigar déficit de antitrombina III, déficit de proteína C, déficit de proteína S, resistencia a la proteína C activada, déficit de homocisteína, síndrome antifosfolípidos, mutación del gen de protrombina, como procoagulantes. Otros factores protrombóticos serían tabaquismo, cirrosis, hipertensión portal, tumores malignos y anticonceptivos orales. De los factores infecciosos locales, se puede asociar a apendicitis, diverticulitis e infecciones ginecológicas.

El síntoma predominante es el dolor abdominal difuso e intermitente, a veces de días o semanas de evolución. Puede cursar con distensión abdominal, irritación peritoneal y fiebre. Los vómitos, diarrea y sangrado digestivo generalmente son más tardíos.

Los hallazgos de laboratorio son similares a los descritos para isquemia arterial

aguda. El estudio de los factores procoagulantes se difiere al menos seis meses, privilegiando el inicio de la terapia anticoagulante.

El AngioTAC es muy útil en la trombosis venosa mesentérica, donde principalmente revela el trombo venoso y el significativo edema de las asas intestinales. También informa sobre la presencia de signos de riesgo de infarto. En caso que la evolución inicial no demuestre mejoría, se debe repetir el estudio de imágenes, pues ante la sospecha de evolución a infarto intestinal, se debe considerar la resección segmentaria.

La TVM se trata con anticoagulantes, los cuales deben mantenerse por al menos seis meses. Además de Warfarina y acenocumarol, existe como alternativa el uso de los nuevos anticoagulantes (dabigatran, argatroban, rivaroxaban, apixaban).

### Colitis isquémica

Es la forma más común de isquemia intestinal, generalmente en mayores de 60 años, que compromete en forma variable, por lo que no es posible estimar su real incidencia.

Se puede asociar a cirugía de *bypass* coronario o aórtica, vasculitis, infecciones por citomegalovirus, *E. coli* (O157: H7), trombofilias, fármacos (anticonceptivos orales), drogas (cocaína), ejercicio prolongado (maratón), hipotensión mantenida, lesiones obstructivas de colon (carcinoma, diverticulitis).

En ocasiones se logra demostrar un período previo de bajo flujo cardíaco (hemorragia, *shock*, infarto miocárdico, arritmias). Habitualmente el compromiso es segmentario y las áreas más frecuentemente comprometidas son ángulo esplénico, unión recto-sigmoidea y colon descendente, que son áreas de flujo límite anastomótico. Sin embargo, la isquemia de colon derecho es mucho más sintomática, con mayor necesidad de cirugía y mayor morbimortalidad.

Los síntomas clásicos son dolor abdominal leve a moderado, diarrea y sangrado intestinal bajo no masivo, leve resistencia abdominal. Sin embargo, el espectro de manifestaciones dependerá de la profundidad del daño vascular, distinguiendo:

- a) Colopatía reversible (hemorragia submucosa o intramural).
- b) Colitis transitoria.
- c) Colitis crónica.
- d) Estenosis.
- e) Gangrena.
- f) Colitis fulminante universal.

En el tejido se observa progresivamente, edema y hemorragia en mucosa y submucosa, que se traduce en sangre que se exterioriza vía rectal. En la biopsia colónica se observan macrófagos cargados con hemosiderina. Cuando el daño es moderado se producirá una ulceración, que se reparará con tejido de granulación. Si la lesión es profunda, las capas musculares destruidas se reemplazan por tejido fibrinoide, que da origen a fibrosis y posterior estenosis del segmento comprometido. La gangrena y perforación son la expresión del daño transmural fulminante.

En el período agudo, el diagnóstico diferencial se realiza con colitis ulcerosa, colitis infecciosa (incluyendo *Clostridium difficile*) y diverticulitis. Las formas más severas pueden ser indistinguibles de una isquemia arterial mesentérica. En fase crónica, si existe estenosis, se debe diferenciar de carcinoma, linfoma y enfermedad de Crohn.

### **Diagnóstico**

El laboratorio inicial es inespecífico, al igual que en casos de isquemia mesentérica superior. El examen de elección, en pacientes con radiografía normal y sin signos peritoneales, es la colonoscopia. Se debe realizar sin sobredistender y permite tomar biopsias en las áreas afectadas, frecuentemente en colon izquierdo y respetando el recto. Los hallazgos endoscópicos se correlacionan con la magnitud de la isquemia, pudiendo observar eritema, friabilidad, focos hemorrágicos intramucosos, ulceraciones superficiales, ulceraciones profundas, ulceraciones lineales longitudinales. El aspecto violáceo puede reflejar presencia de gangrena. La presencia de estenosis puede corresponder a fenómenos cicatriciales como consecuencia de ulceraciones profundas previas.

Una tomografía computada o incluso una radiografía simple de abdomen, que demuestre neumoperitoneo, megacolon, aire intramural (neumatosis) o aire en la vena porta, significa isquemia avanzada o infarto colónico. Si la TAC demuestra líquido libre, posiblemente se ha iniciado el compromiso peritoneal.

El AngioTAC o la arteriografía en los casos de colitis isquémica, generalmente no es de utilidad dado el pequeño calibre de la arteria mesentérica inferior, la afección circulatoria predominantemente distal y la presencia de la red anastomótica compensatoria. Sin embargo, es más útil en la isquemia de colon derecho, que es dependiente del territorio de la arteria mesentérica superior.

### **Tratamiento**

Las medidas básicas consisten en reposo intestinal, hidratación endovenosa, protección gástrica, antibióticos de amplio espectro, estabilización de la presión arterial, suspensión de vasoconstrictores y digitálicos. Entre 80 y 85% mejora con estas medidas. Se puede planificar colonoscopia de control a 3-6 meses, con el propósito de certificar la curación de la mucosa o bien detectar secuelas cicatriciales.

La terapia quirúrgica resectiva se reserva para casos con signos peritoneales, sangrado masivo, colitis fulminante con megacolon tóxico, síntomas persistentes más de 2-3 semanas, enteropatía perdedora de proteínas, episodios recurrentes de sepsis sin otro origen y estenosis colónica sintomática. No se debe intentar anastomosis primaria en pacientes con gangrena colónica, y según la situación se opta por resección con colostomía tipo Hartmann o colectomía total con ileostomía.

### **Isquemia mesentérica crónica**

Corresponde a la expresión de la enfermedad ateromatosa oclusiva a nivel visceral. Considerando la rica red anastomótica, la angina mesentérica crónica suele

presentarse cuando existe estenosis en al menos dos troncos arteriales principales, con flujo residual menor de 30%.

Los síntomas incluyen dolor abdominal postprandial precoz (15-30 minutos post-ingesta), generalmente cólico, progresivo, en área periumbilical e irradiada a flancos (84-100%), acompañándose de baja de peso al reducir la ingesta alimentaria para evitar el dolor (79-98%). Además, puede presentar náuseas, vómitos o diarrea (37-54%).

En algunos casos se puede auscultar un soplo abdominal epigástrico o encontrar evidencias de enfermedad arterial oclusiva en otras localizaciones (carótida, renal, extremidades inferiores, corazón). No existen alteraciones de laboratorio que sugieran esta condición, pero frecuentemente son usuarios de analgésicos y AINEs, pudiendo presentar efectos secundarios de éstos.

### ***Diagnóstico***

La ecotomografía doppler-duplex puede determinar las características del flujo en el territorio mesentérico y además, puede observar el comportamiento frente a una comida de prueba. Sin embargo, el AngioTAC, la resonancia magnética y la angiografía permiten estimar el grado de obstrucción y definir las características anatómicas previo a la elección de algún método de revascularización.

### ***Estudios funcionales***

En algunos casos se requiere correlacionar con mayor precisión si los síntomas se deben a isquemia. La tonometría gástrica o intestinal es un método antiguo, pero con amplia variabilidad que lleva a dificultades en su interpretación. Mide CO<sub>2</sub> en la mucosa, que aumenta con respecto a la medición plasmática, en casos de isquemia mesentérica. Tiene sensibilidad de 78% y especificidad de 92%. La espectroscopia de luz visible mide saturación de O<sub>2</sub> a nivel de la mucosa, con sensibilidad de 90% y especificidad de 60%. Otros métodos están aún en desarrollo, como la endomicroscopia de microcirculación, medición de PO<sub>2</sub> mitocondrial y detección de compuestos orgánicos volátiles en aire espirado.

### ***Tratamiento***

El tratamiento angiográfico se indicaba en 12% en 2005, 30% en 2009 y 80% en 2016.

La creciente proporción de pacientes añosos con múltiples patologías desarrolló como alternativa la angioplastia, que sumado a la instalación de stent otorga una tasa de éxito técnico de 82-100%, con mortalidad en procedimiento de 0-13%, permeabilidad primaria de 97-100% y la tasa de recurrencia es de 10-20% anual.

En los casos que falla el tratamiento angiográfico percutáneo, se puede intentar en forma quirúrgica el stent mesentérico retrógrado (ROMS) o la construcción de puentes aorto-mesentéricos (con material autólogo o protésico). Los resultados demuestran una tasa de éxito de 59-100%, mortalidad en procedimiento de 0-16% y recurrencia de 10-26%.

A posteriori deben mantener terapia antiagregante combinada, con clopidogrel y ácido acetilsalicílico por seis meses, para continuar posteriormente sin clopidogrel.

## Resumen comparativo en isquemia mesentérica

En la Tabla 2, se resumen las principales características de las variantes comunes de isquemia mesentérica.

### Causas infrecuentes de isquemia mesentérica

**Mecánicas:** Disección arterial, compresión del ligamento arcuato, embolia tumoral, neurofibromatosis y fibrosis retroperitoneal.

**Drogas:** Digitálicos, ergotamina, anticonceptivos, diuréticos, cocaína, pitresina y pseudoefedrina.

**Hematológicas:** Trombocitosis, amiloidosis, coagulación intravascular diseminada y policitemia.

**Endocrinas:** Diabetes mellitus y carcinoide.

**Vasculopatías:** Tromboangiítis obliterante, anticuerpos anticardiolipina, lupus eritematoso sistémico, poliarteritis nodosa, arteritis de Takayasu, enfermedad de Behçet y enfermedad de Crohn.

Tabla 2. Resumen comparativo en isquemia mesentérica

	<b>Embolia y trombosis arterial mesentérica</b>	<b>Isquemia arterial mesentérica no oclusiva</b>	<b>Trombosis venosa mesentérica</b>	<b>Colitis isquémica</b>	<b>Isquemia mesentérica crónica</b>
Presentación	Hiperaguda	Aguda	Aguda. Puede ser lenta evolución	Aguda	Crónica
Síntomas principales	Dolor abdominal intenso	Dolor abdominal	Dolor abdominal progresivo.	Hematoquezia y diarrea. Dolor abdominal	Dolor abdominal postprandial y baja de peso
Examen de elección	AngioTAC	AngioTAC	AngioTAC	Colonoscopia (en ausencia de abdomen agudo)	AngioTAC
Terapia inicial	Embolectomía y/o revascularización vía angiográfica (ocasionalmente quirúrgica). Eventual resección de intestino no viable	Angiografía con vasodiladores	Anticoagulación	Soporte hemodinámico	Revascularización vía angiográfica (ocasionalmente quirúrgica)

## Referencias

1. Brandt L, Boley S. AGA technical review on intestinal ischemia. *Gastroenterology* 2000; 118: 954-68.
2. Huete A. Isquemia mesentérica aguda: Evaluación con Tomografía computada multidelector. *Rev Chil Radiol* 2006; 12: 79-91.
3. Herbert G, Steele S. Acute and chronic mesenteric ischemia. *Surg Clin North Am* 2007; 87: 1115-34.
4. van den Heijkant T, Aerts B, Tejjink J, et al. Challenges in diagnosing mesenteric ischemia. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 1338-41.
5. Mazzei M, Volterrani L. Nonocclusive mesenteric ischaemia: think about it. *Radiol Med* 2014; 120: 85-95.
6. Acosta S, Björck M. Modern treatment of acute mesenteric ischaemia. *Br J Surg* 2014; 101: e100-8.
7. Feuerstadt P, Brandt L. Update on colon ischemia: recent insights and advances. *Curr Gastroenterol Rep* 2015; 17: 45.
8. Carver T, Vora R, Taneja A. Mesenteric ischemia. *Crit Care Clin* 2016; 32: 155-71.
9. Treskes N, Persoon A, van Zanten A. Diagnostic accuracy of novel serological biomarkers to detect acute mesenteric ischemia: a systematic review and meta-analysis. *Intern Emerg Med* 2017; 12: 821-36.
10. Blauw J, Bulut T, Oderich G, et al. Mesenteric vascular treatment 2016: from open surgical repair to endovascular revascularization. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2017; 31: 75-84.



---

# COLITIS ULCEROSA

---

*Dr. Manuel Álvarez Lobos*

## **Definiciones y epidemiología**

En el ámbito de las enfermedades inflamatorias intestinales (EII), la Colitis ulcerosa (CU) es la condición más frecuente. Se caracteriza por ser una enfermedad de etiología desconocida, con un curso crónico o recurrente, en las que se desarrolla una inflamación patológica en la mucosa del colon. Esta enfermedad afecta a ambos sexos y se pueden presentar a cualquier edad, con un predominio de entre los 15 y 45 años. En países desarrollados, la prevalencia de la CU alcanza entre 1 a 3 individuos por cada 1.000 habitantes.

En la CU se desarrolla una inflamación que está circunscrita sólo a la mucosa y que afecta exclusivamente al colon, de manera continua y homogénea. Siempre existe afección rectal y dependiendo de su extensión en el colon, se clasifica en proctitis o proctitis cuando está afectado sólo el recto, colitis izquierda cuando el compromiso es distal al ángulo esplénico y colitis extensa si la inflamación es proximal al ángulo esplénico.

## **Etiología/Patogénesis**

Esta enfermedad es de causa desconocida y se considera una condición multifactorial en la que se combinan factores genéticos, inmunológicos y ambientales. La principal hipótesis indica que en personas susceptibles, portadoras de determinadas variantes genéticas, se produce una pérdida de tolerancia a la flora intestinal presente en el lumen intestinal, lo que se traduce en una activación permanente o recurrente del sistema inmune, que lleva a un estado de inflamación patológica con sobreproducción de variadas citoquinas, entre las que destaca el TNF y que conlleva al desarrollo de una inflamación persistente de la mucosa intestinal, con la presencia de eritema, erosiones y fragilidad de la mucosa colónica.

Dentro de los principales factores de riesgo medioambientales están las infecciones gastrointestinales, algunos fármacos como los antiinflamatorios no esteroideos, los anticonceptivos o el uso de antibióticos. Por otro lado, el tabaco y la apendicectomía se comportan como un factor protector de la CU. Los factores emocionales o psicológicos pudiesen condicionar un mayor riesgo de la enfermedad, sin embargo, su verdadera influencia es desconocida. No se ha podido establecer claramente si factores alimenticios son un factor de riesgo para las EII.

## **Cuadro clínico**

El cuadro clínico de la CU se caracteriza por la presencia de las siguientes molestias digestivas, de naturaleza orgánica, que tienden a permanecer por más allá de 2-4 semanas o a recurrir periódicamente:

- a) Dolor abdominal, el que frecuentemente es intermitente y de predominio postprandial y en ocasiones cólico que pueden incluso despertar al paciente. El dolor puede ser difuso o ubicado en hemiabdomen inferior. Si se torna continuo o muy intenso debe hacer plantear la existencia de una complicación como un megacolon, o un abdomen agudo.
- b) Diarrea prolongada, crónica o recurrente. Como en esta condición está afectado el recto la diarrea tiene características disintéricas con mucosidad y sangre.
- c) Síntomas rectales, como el pujo, urgencia y tenesmo rectal son casi la regla en la CU.
- d) Síntomas sistémicos, cuando el cuadro es muy intenso o los síntomas son muy prolongados puede existir compromiso del estado general con baja de peso y anorexia, fiebre o anemia.
- e) Síntomas extraintestinales, son muy propios y frecuentes en estas enfermedades y puede afectar diferentes sistemas como las articulaciones, piel, mucosa oral, ojo, hígado, sistema cardiovascular o respiratorio (Tabla 1).

En el examen físico, en la región abdominal se busca si hay distensión abdominal que haga sospechar una complicación abdominal como un megacolon tóxico, o un abdomen agudo en especial si hay signos peritoneales y/o alteraciones hemodinámicas. La fiebre puede estar presente en la CU y si es sobre los 38°C debe hacer plantear la presencia de una complicación infecciosa. La búsqueda de signos extradiagnotivos en

**Tabla 1. Principales manifestaciones extraintestinales de las EII**

<b>Musculoesqueléticas</b>	- Artritis periférica - Espondilitis anquilosante - Sacroileitis
<b>Mucocutáneas</b>	- Eritema nodoso - Pioderma gangrenoso - Estomatitis aftosa - Psoriasis
<b>Oculares</b>	- Uveítis - Conjuntivitis - Epiescleritis
<b>Hepáticas/Pancreáticas</b>	- Colangitis esclerosante - Hepatitis autoinmune - Colangitis biliar primaria - Pancreatitis aguda y crónica
<b>Vascular/Hematológicas</b>	- Tromboembolismo pulmonar - Anemia hemolítica autoinmune - Púrpura trombocitopénica
<b>Broncopulmonares</b>	- Bronquiolitis - Pleuritis
<b>Neurológicas</b>	- Esclerosis múltiple - Neuritis óptica - Miastenia gravis

mucosas, ojos, piel, articulaciones nos ayuda al planteamiento de una EII (Tabla 1). La detección de signos carenciales o anemia, y el peso nos ayuda a precisar el estado nutricional del paciente.

## Diagnóstico

La CU carece de un marcador diagnóstico específico y patognomónico, por lo que su diagnóstico se basa en una integración de múltiples variables que, además de un cuadro clínico persistente o recurrente, integra diversos factores como los siguientes:

- El examen de elección para el diagnóstico de la CU es la colonoscopia ya que permite evaluar todo el colon con lo que se puede efectuar el diagnóstico, establecer la extensión, detectar complicaciones, tomar biopsias y eventualmente realizar procedimientos terapéuticos. Para su realización, lo óptimo es usar polietilenglicol vía oral en su preparación, aunque se puede realizar sin uso de laxante previo, o sólo con un fleet enema rectal. En la colonoscopia se puede observar la zona perianal, el canal anal, y en la mayoría de las ocasiones el íleon distal, las que son de regla normales en la CU. Si la condición clínica no permite un estudio endoscópico extenso, una rectoscopia puede ser suficiente para visualizar la mucosa y tomar biopsias.
- La histología es crucial en el diagnóstico de la CU, en la que la presencia de signos de inflamación crónica como una infiltración de plasmocitos y linfocitos es uno de los rasgos más característicos. Además, se puede producir una alteración de la arquitectura como una irregularidad, disminución, atrofia o ramificación de las criptas del colon. Cuando la afección es distal al ángulo hepático, la presencia de células de Paneth (metaplasia) es un indicador de cronicidad. Otros elementos que ayudan son la presencia de abscesos cripticos. En crisis moderadas a graves, en especial en corticorresistentes o febriles, se recomienda estudiar la presencia del citomegalovirus (CMV) mediante inmunohistoquímica o PCR, ya que puede influir en activar la enfermedad.
- En exámenes sanguíneos como el hemograma puede mostrar anemia, velocidad de sedimentación globular (VHS) elevada. La proteína C reactiva cuando está elevada apoya el diagnóstico y cuantifica el grado de inflamación sistémica. La albúmina, prealbúmina y/o nitrógeno urinario ayuda a evaluar el estado nutricional. El estudio serológico de anticuerpos ANCA (anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos) puede estar asociado a la CU, pero en nuestra realidad no son muy específicos ni prevalentes.
- En las deposiciones se puede medir la calprotectina fecal como un certero indicador de inflamación intestinal. La calprotectina es una proteína leucocitaria, y que permite medir el nivel de inflamación del colon. Se le utiliza en el diagnóstico temprano de inflamación intestinal patológica frente a una diarrea líquida no disentérica, o si se sospecha una reactivación de la enfermedad. Es de especial utilidad en el seguimiento de los pacientes. Adicionalmente en las deposiciones se puede determinar la presencia de infecciones mediante PCR para múltiples patógenos (virus, bacterias como *C. difficile* y parásitos). Los estudios convencionales como coprocultivo y estudio de parásitos, pueden ayudar, pero tiene baja sensibilidad.

- El estudio imagenológico puede ayudar en la evaluación de estos pacientes. Así, la radiografía simple de abdomen puede diagnosticar un megacolon tóxico, si el diámetro del colon transversal o colon derecho es mayor de 6 cm; la tomografía axial computada (TAC) y la resonancia nuclear magnética (RNM) de abdomen permiten precisar la extensión de la enfermedad y detectar potenciales complicaciones.

El precisar si se trata de una CU o de una enfermedad de Crohn (EC) de colon, aunque recomendable, no siempre es mandatorio o posible efectuarlo, ya que entre 5 a 15% de las ocasiones no se logra realizar y actualmente el tratamiento médico de la CU y la EC es similar. Sin embargo, frente a la necesidad de una cirugía se debe hacer el mayor esfuerzo en determinar el tipo de EII. Las principales diferencias entre estas dos entidades se detallan en la Tabla 2.

### Complicaciones

Diversas complicaciones pueden afectar a las EII. Estas derivan principalmente de la propia enfermedad, pero también pueden contribuir los tratamientos médicos aplicados. Durante las crisis, las principales complicaciones propias de estas enfermedades son las infecciones por *C. difficile* o CMV, anemia, desnutrición, trombosis venosas incluido el trombo embolismo pulmonar y el megacolon tóxico. Este último caso, se plantea frente a un abdomen distendido y doloroso, con repercusión hemodinámica y con una imagen de colon patológicamente dilatado.

**Tabla 2. Comparación entre Colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn**

Colitis ulcerosa	Enfermedad de Crohn
Compromiso sólo de la mucosa	Compromiso transmural
Continuo desde el recto	Compromiso segmentario/parcelar
Compromiso sólo del colon	Cualquier segmento del tubo digestivo
Colonoscopia con erosiones y granularidad	Colonoscopia con aftas y úlceras
Sin compromiso perianal	Pueden tener enfermedad perianal
Sin estenosis	Puede desarrollar estenosis
No presentan fístulas o abscesos	Puede tener fístulas o abscesos
Sin masas en el abdomen	Pueden tener masas abdominales
Sin granulomas o granulomas de ruptura	Granulomas epitelioides
Tabaquismo protege	Tabaquismo es factor de riesgo
No asociado al gen NOD2/CARD15	Asociado al gen NOD2/CARD15
Asociado a anticuerpo ANCA	Asociado a anticuerpo ASCA
Sin recurrencia (reservoritis)	Frecuente recurrencia post cirugía

A largo plazo, las infecciones sistémicas, la osteoporosis, las enfermedades cardiovasculares y las neoplasias son complicaciones que se asocian a la CU y que pueden afectar no sólo la calidad de vida sino también la sobrevida de estos pacientes. Para disminuir el riesgo de infecciones, se recomienda vacunar a estos pacientes contra *Pneumococo*, virus *Influenzae* y hepatitis, en especial si van a utilizar tratamientos inmunomoduladores o biológicos. Específicamente estos pacientes tienen un mayor riesgo de cáncer de colon, en especial en pacientes con colangitis esclerosante primaria, en los con colitis extensa de más de 8 años de evolución o con colitis izquierda de más de 16 años de evolución. En estos pacientes se debe efectuar un estudio colonoscópico cada 1 a 3 años. Dentro de los otros cánceres de riesgo que pueden presentar estos pacientes están las neoplasias de piel, de cuello uterino y el linfoma.

## Tratamiento

Una de las principales medidas es la educación al paciente sobre la enfermedad. Por la complejidad y polimorfo de las presentaciones de estas enfermedades se requiere de un enfoque multidisciplinario. Si el paciente requiere de hospitalización, además del gastroenterólogo y del cirujano digestivo, es altamente recomendable que participen nutriólogos, psiquiatras, radiólogos y enfermeras especializadas. El tratamiento depende del grado de actividad (Tabla 3) y de la extensión de la enfermedad. También se debe considerar el potencial de crecimiento en niños y adolescentes, enfermedades coexistentes (manifestaciones extraintestinales), disponibilidad de los fármacos y los deseos del paciente. Otras consideraciones son el curso de la enfermedad, la frecuencia de los brotes, la respuesta a terapias previas y los efectos adversos. Los objetivos de la terapia son la inducción y la mantención de la remisión clínica, y cada vez con mayor evidencia, el concepto de curación de la mucosa.

En la fase activa de la enfermedad (crisis), los 5-aminosalicílicos (5-ASA) sistémicos o tópicos y los corticoides son la base del tratamiento. Los agentes bloqueadores del factor de necrosis tumoral (anti-TNF), son una alternativa real y cada vez más importantes. En esta etapa Azatioprina o 6-Mercaptopurina se usan como agentes ahorradores de corticoides y pueden ayudar a inactivar la enfermedad en los casos corticorresistentes.

**Tabla 3. Criterios de gravedad según clasificación de Montreal**

<b>S0)</b>	<b>Colitis en remisión (colitis silente):</b> No hay síntomas de la enfermedad
<b>S1)</b>	<b>Colitis leve:</b> 4 o menos deposiciones al día con sangre, sin fiebre, leucocitosis, taquicardia, anemia ni aumento de la VHS
<b>S2)</b>	<b>Colitis moderada:</b> Criterios intermedios entre leve y grave, siempre con signos de compromiso sistémico leves
<b>S3)</b>	<b>Colitis grave:</b> 6 o más deposiciones diarias con sangre, fiebre (> 37,5) o taquicardia (> 90 latidos/min) o anemia (Hb < 10,5 g/dl) o aumento de la VHS (> 30 mm/h), a menudo con signos de afección («toxicidad») sistémica grave

### ***Crisis leve a moderada***

El tratamiento tópico de 5-ASA es efectivo para controlar la proctitis (supositorios 1 g/día) o la colitis izquierda (enemas 4 g/d o espuma 2 g/d). Los 5-ASA por vía oral (sulfasalazina o mesalazina: 3-4,5 g/día) asociados o no a terapia tópica, están indicados en las colitis extensas. La sulfasalazina puede además, disminuir los síntomas articulares. Entre los efectos adversos más comunes están alergias, náuseas, cefalea y en los hombres usuarios de sulfasalazina una oligoespermia reversible. La mesalazina presenta menos efectos adversos, pero no mejora los síntomas articulares. Los corticoides en enemas ayudan a inactivar las colitis ulcerosas distales y los corticoides por vía oral (prednisona 40 a 60 mg iv/d) están indicados en los casos de mala respuesta al tratamiento con 5-ASA. Sin embargo, presentan frecuentes efectos adversos por lo que su duración debe ser acotada. Si no hay respuesta a los corticoides, los antiTNF están indicados.

### ***Crisis grave***

Estos pacientes deben estar hospitalizados para un manejo integral (hidratación, transfusión, soporte nutricional, etc). Corticoides iv son la base del tratamiento: Metilprednisolona 60 mg iv/d o hidrocortisona 300 a 400 mg iv. En aquellos casos que los corticoides iv son inefectivos, se puede utilizar anti-TNF (Infliximab 5 a 10 mg/Kg en infusión iv, al inicio, y a las 2 y 6 semanas) o ciclosporina (2 mg/Kg/d iv en infusión continua, o vía oral en dos dosis, 8-10 mg/Kg/día). Todos estos tratamientos requieren de estudio previo para descartar contraindicaciones (ver sección otras consideraciones) y los principales efectos adversos son la mayor frecuencia de infecciones o reacciones adversas a la infusión. Otros anti-TNF como el adalimumab sc. y golimumab sc. han demostrado también ser útiles en inducir y mantener la remisión, pero con tasas de respuestas algo menores. Los fármacos anti-integrinas como el vedolizumab son una buena alternativa y están prontos a llegar a nuestro país. En pacientes con una actividad persistente se debe descartar una sobreinfección secundaria a *C difficile* y en aquellos con uso de corticoides o inmunomoduladores, especialmente cuando no han respondido a estos se debe evaluar una sobreinfección por CMV. Los antibióticos tienen una utilidad limitada, pero están indicados en los casos de megacolon tóxico, sepsis, fiebre alta o marcada desviación izquierda en el hemograma. Una combinación de ciprofloxacino o cefalosporinas con metronidazol es la más utilizada.

### ***Tratamiento de mantención***

Está siempre indicada para evitar las reactivaciones de la enfermedad. Los corticoides no juegan ningún papel en esta etapa. Los 5-ASA tienen plena indicación y mesalazina (1,5 a 3 g) es levemente mejor tolerada que azulfidina (2 a 3 g). El uso permanente de 5-ASA pudiese disminuir el riesgo de cáncer de colon. En pacientes que se tornan refractarios o dependientes de los corticoides o en aquellos que han usado ciclosporina o anti-TNF, los inmunomoduladores como azatioprina (2-3 mg/Kg/día) o 6-mercaptopurina (1-1,5 mg/Kg/día) deben ser utilizados para mantener la remisión con controles médicos frecuentes y hemogramas periódicos (ver otras consideraciones). Si el paciente usó anti-TNF y presentó una respuesta, se recomienda

mantener el anti-TNF, en combinación con inmunomoduladores, con una administración de cada 8 semanas. El metotrexato parenteral no ha demostrado utilidad en la CU, aunque en casos puntuales puede ayudar a inactivar la enfermedad y mantener la remisión a lo largo del tiempo.

### ***Cirugía***

Las principales indicaciones de la cirugía en el período agudo son una colitis fulminante o un megacolon tóxico. Mucho más frecuente es la indicación debida a falla al tratamiento médico y la aparición de displasia de alto grado o cáncer de colon. En la actualidad, el tratamiento es la proctocolectomía con la realización de un reservorio ileal en Jota. La inflamación posterior del reservorio (reservoritis) se puede ver hasta en un tercio de los pacientes operados, siendo el tratamiento antibiótico el de primera elección.

### **Otras consideraciones terapéuticas**

#### ***Apoyo nutricional***

La evaluación nutricional es siempre parte del enfrentamiento de estos pacientes. En los hospitalizados, dietas líquidas vía oral y especialmente vía sonda nasogástrica o enteral es un buen apoyo terapéutico. En aquellos casos con persistencia de la actividad y con contraindicación al uso de la vía enteral, la vía parenteral es la opción. El aporte de minerales como calcio y/o hierro y vitaminas puede ayudar a estos pacientes.

#### ***Profilaxis***

Contra la trombosis venosa es necesario usar heparina de bajo peso molecular o medias compresivas. Así mismo, se deben realizar evaluaciones periódicas dermatológicas, ginecológicas, del estado óseo y del nivel de vitamina D para prevenir cáncer de piel, cervicouterino, osteoporosis y osteomalacia.

#### ***Previo al uso de inmunomoduladores (Azatioprina, 6-mercaptopurina)***

Se recomienda determinar la actividad de la enzima TPMT (tiopurinametiltransferasa) para evaluar el riesgo de supresión medular precoz por estos fármacos. Es aconsejable evaluar con serología la necesidad de inmunización para virus hepatitis A y B (VHB). Se sugiere, previo al inicio, vacunar contra *Pneumococo*, virus *Influenzae* estacional anual y contra *Herpes zoster* en mayores de 50 años y en mujeres jóvenes contra el virus *Papiloma humano*.

#### ***Previo al uso de terapia biológica***

Se debe realizar una cuidadosa historia para evaluar el riesgo de tuberculosis latente, así como una radiografía de tórax AP y lateral, PPD o mejor aún un IGRA (Interferón-Gamma Release Assays), denominados QuantiFERON-TB o ELISpot. Además, se debe descartar la presencia de VIH, VHB y hepatitis C. Se deberá aplicar vacunas previamente nombradas. Para evitar reacciones adversas a la infusión, previo a la administración de infliximab se administra paracetamol oral, antihistamínicos iv y corticoides iv.

## **Embarazo**

Se recomienda que la paciente se embarace en un momento de inactividad de la enfermedad y no suspenda los fármacos durante la gestación. Las excepciones a esto son la ciclosporina, el metotrexato, la talidomida los que están contraindicados y en general, se debe evitar los tratamientos con anti-TNF durante las últimas semanas de embarazo.

## **Referencias**

1. Bär F, Sina C, Fellermann K. Thiopurines in inflammatory bowel disease revisited. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 1699-706.
2. Bebb J, Scott B. How effective are the usual treatments for ulcerative colitis? *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 143-9.
3. Chang S, Hanauer S. Optimizing pharmacologic management of inflammatory bowel disease. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2017; 10: 595-607.
4. Danese S, Colombel J, Peyrin-Biroulet L, et al. Review article: the role of anti-TNF in the management of ulcerative colitis - past, present and future. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37: 855-66.
5. Laharie D, Bourreille A, Branche J, et al. Ciclosporin *versus* infliximab in patients with severe ulcerative colitis refractory to intravenous steroids: a parallel, open-label randomised controlled trial. *Lancet* 2012; 360: 1909-15.
6. Ford A, Bernstein C, Khan K, et al. Glucocorticosteroid therapy in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 590-9.
7. Kruis W, Kiudelis G, Rác I, et al. Once daily *versus* three times daily mesalazine granules in active ulcerative colitis: a double-blind, double-dummy, randomised, non-inferiority trial. *Gut* 2009; 58: 233-40.
8. Rutgeerts P, van Assche G, Vermeire S. Optimizing anti-TNF treatment in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2004; 126: 1593-610.
9. Rutgeerts P, Vermeire S, van Assche G. Biological therapies for inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2009; 136: 1182-97.
10. Silverberg M, Satsangi J, Ahmad T, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol* 2005;19 (Suppl A): 5A-36A.



---

# ENFERMEDAD DE CROHN

---

*Dr. Rodrigo Quera Pino*

La enfermedad de Crohn (EC) es una enfermedad inflamatoria crónica de curso generalmente progresivo que conduce a un daño del tracto digestivo y discapacidad del paciente, deteriorando finalmente su calidad de vida.

## **Epidemiología**

Se presenta principalmente en personas en etapa personal y profesional activa, aunque también puede afectar a la población pediátrica y adultos mayores. La incidencia y prevalencia es mayor en países industrializados que en vías de desarrollo y en áreas urbanas más que en zonas rurales. La mayor incidencia de EC ha sido descrita en Canadá (20,2/100.000), Norte de Europa (10,6/100.000), Nueva Zelanda (16,5/100.000) y Australia (29,3/100.000). La prevalencia es mayor en Europa (322/100.000), Canadá (319/100.000) y EE.UU (214/100.000). Por el contrario, Asia presenta una incidencia de 0,54/100.000. En nuestro país no hay estudios de incidencia ni prevalencia, sin embargo, existen publicaciones que sugieren un aumento en los casos de EC.

## **Patogenia**

La etiología de la EC, igual que la Colitis Ulcerosa (CU), es desconocida, sin embargo, existe evidencia que la combinación de factores ambientales, variaciones genéticas, alteraciones de la microbiota intestinal y de la respuesta inmune de estos pacientes podría influir en el desarrollo y evolución de esta enfermedad.

Aproximadamente 12% de los pacientes con EC tiene antecedentes familiares de esta enfermedad. La población judía Askenazi tiene 3-4 veces mayor riesgo de desarrollar EC que la población no judía. Por otra parte, la población afro-americana o con ancestros asiáticos posee un menor riesgo. Estudios han identificado más de 200 alteraciones genéticas asociadas a la Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII), de las cuales 37 son específicas para la EC. Entre los genes identificados, destaca el NOD2/CARD 15 que codifica para una proteína que está implicada en la respuesta inmune innata a las bacterias. Las variantes NOD2, cuya prevalencia varía entre 35 y 45%, han sido asociadas con compromiso ileal, edad joven al inicio de la EC y fenotipo fibrostenótico. El riesgo relativo de desarrollar EC es 2-3 veces cuando existe una mutación, pero puede aumentar 20-40 veces si existen dos mutaciones. Otros genes relacionados con la EC están también asociados con la respuesta inmune Th17 (ATG16L1, LRRK2, IRCM, IL23R, STAT3) y la capa de la mucosa (MUC2).

Numerosos factores ambientales han sido relacionados y sin duda, el más relevante es el tabaco, factor que aumenta su incidencia y disminuye la efectividad del tratamiento, afectando de esta manera su evolución. Fármacos como antibióticos, antiinflamatorios y anticonceptivos han sido asociados como un factor de riesgo de EC. Por otra parte, la lactancia materna, vivir en áreas rurales, niños en contacto

con animales y el uso de estatinas han sido descritos como factores protectores. En relación con la dieta, una disminución en la ingesta de fibras y un aumento de grasas saturadas han sido consideradas factores de riesgo. Finalmente, el déficit de vitamina D sería un factor de riesgo de actividad inflamatoria.

Disbiosis, a través de una disminución de *Bacteroides* y *Firmicutes* y aumento de *Gammaproteobacterias* y *Actinobacterias*, han sido descritas en pacientes con EC. Además, un tercio de los pacientes presenta un aumento de *Escherichia coli* enteroadherente. Esta disbiosis no sólo afectaría a la flora bacteriana, sino también a virus y hongos.

Numerosas vías inmunes han sido evaluadas en la EC demostrando defectos a nivel de la función de barrera (producción de mucus, autofagia, tight junctions), sistema inmune innato (receptores NOD, células dendríticas, macrófagos, neutrófilos, células linfoides innatas, células de Paneth) y sistema inmune adaptativo (linfocitos Th1, Th17, T-reguladores y en menor linfocitos B). Por otra parte, vías inmunes como el tráfico de linfocitos hacia el intestino han sido evaluadas como estrategias en el tratamiento de la EC (integrinas  $\alpha4\beta7$ ).

## Definición y Características Generales

A diferencia de la CU, la EC puede afectar desde la boca hasta el ano en forma discontinua y transmural con una preferencia por el íleon terminal y el colon ascendente. Según la Clasificación de Montreal, los pacientes se pueden clasificar según su patrón clínico (B1: no-penetrante/no-estenosante; B2: estenosante; B3: penetrante. La “p” se agrega en caso de existir compromiso perianal), localización del área comprometida (L1: íleon; L2: colon; L3: ileocolónica; L4: compromiso gastrointestinal superior). Se debe definir como áreas comprometidas aquellas que presenten úlceras aftoideas, la presencia de eritema o edema no es suficiente para determinar que existe compromiso de esa área. El compromiso de íleon de manera aislada se observa en 30% de los pacientes; el ileocolónico en 40%, de colon aislado en 20% y el gastrointestinal alto sólo en 5%. Aproximadamente 60% de los pacientes con compromiso de colon presentan enfermedad a nivel del recto, sobre todo si existe compromiso perianal. La enfermedad perianal se aprecia hasta en 30% de los pacientes, quienes presentan fisuras, abscesos y fistulas, todas con una considerable morbimortalidad. Un aspecto a considerar es que los patrones clínicos varían a lo largo del tiempo de tal manera que cerca del 80% de los pacientes presentan un fenotipo inflamatorio al diagnóstico, pero durante la evolución, fenotipos de mayor severidad (estenosis, fistulas y abscesos) se desarrollarán en cerca del 50% de los pacientes, necesitando a menudo de cirugía.

## Cuadro Clínico y Diagnóstico

La presentación clínica puede ser heterogénea dependiendo de la localización de la enfermedad, severidad de la inflamación y fenotipo (inflamatorio, estenosante

o penetrante y compromiso perianal). El escenario más frecuente es un paciente joven con cuadro de fatiga, baja de peso, anemia, dolor abdominal en fosa ilíaca derecha y diarrea crónica. Este último síntoma puede ser multifactorial incluyendo la presencia de actividad inflamatoria, malabsorción de lactosa, síndrome intestino irritable, sobrecrecimiento bacteriano intestinal, enfermedad celíaca o malabsorción de sales biliares. En pacientes con compromiso colónico destacan los episodios de rectorragia y diarrea con sangre. Hasta 50% de los pacientes pueden presentar una manifestación extraintestinal ya sea articular, dermatológica, ocular, tromboembólica y hepatobiliar, entre otras. Algunas de estas manifestaciones, tales como el eritema nodoso o el compromiso de pequeñas articulaciones periféricas, son asociadas con la actividad inflamatoria intestinal. Otras como el compromiso articular axial o la colangitis esclerosante primaria son independientes de la actividad inflamatoria.

De manera similar a la CU, en la EC se han utilizado instrumentos para evaluar la actividad inflamatoria. El índice más utilizado es el índice Harvey-Bradshaw que considera 5 aspectos de la enfermedad (estado general, dolor abdominal, número de deposiciones líquidas, masa abdominal y complicaciones) y se completa considerando los síntomas de las últimas 24 h.

El diagnóstico de EC se basa en la combinación de síntomas y criterios endoscópicos, histológicos e imagenológicos. La presencia de anemia, elevaciones de la VHS, PCR, glóbulos blancos, plaquetas y calprotectina fecal permitirán determinar la presencia de actividad inflamatoria. En la EC, el compromiso colonoscópico es segmentario, dejando entre las áreas comprometidas mucosa de aspecto normal. En etapas iniciales se pueden apreciar erosiones o úlceras aftoideas, las cuales pueden llegar a ser profundas y de mayor longitud en casos más severos. El índice endoscópico más utilizado para evaluar la severidad de la EC es el Simplified Endoscopic Score (SES-CD). Nuevas técnicas endoscópicas como la cápsula endoscópica y la estereoscopia han permitido aumentar sobre el 30% el diagnóstico de EC. Las alteraciones histológicas incluyen un compromiso segmentario de la arquitectura de las glándulas (acortamiento/ramificación), presencia de abscesos crípticos, criptitis, úlceras de profundidad variable, infiltrado inflamatorio transmural y la presencia de granulomas no caseificantes (15-30% de los pacientes). Dentro de los estudios de imagenología, la enterografía por tomografía o resonancia magnética de abdomen-pelvis han ganado importancia en el diagnóstico y manejo de la EC. El estudio por resonancia debe ser la elección dado su menor radiación. La resonancia de pelvis, endosonografía y evaluación bajo anestesia son los exámenes de elección en el diagnóstico y manejo de la fistula perianal.

El diagnóstico diferencial incluye cuadros inflamatorios donde destacan las infecciones bacterianas, parasitarias, virales, neoplásicas, isquémicas, secundarias a uso de anti-inflamatorios no esteroideos, hiperplasia linfoide y enfermedad de Behçet entre otras. El diagnóstico diferencial entre EC y CU puede ser difícil cuando existe sólo compromiso de recto y colon. La combinación de las alteraciones endoscópicas, histológicas, serológicas y de imágenes habitualmente son suficientes para permitir un diagnóstico. Sin embargo, en 10-15% de los casos la colitis se mantendrá como una EII no-clasificable.

## Factores de Riesgo de Gravedad

La presencia de enfermedad ileal, ileocolónica, compromiso extenso o proximal de intestino delgado, enfermedad rectal, enfermedad perianal, fenotipo estenosante o penetrante, edad joven al diagnóstico y tabaco, son factores de gravedad en pacientes con EC. Estos deben ser considerados al momento de definir la mejor opción terapéutica.

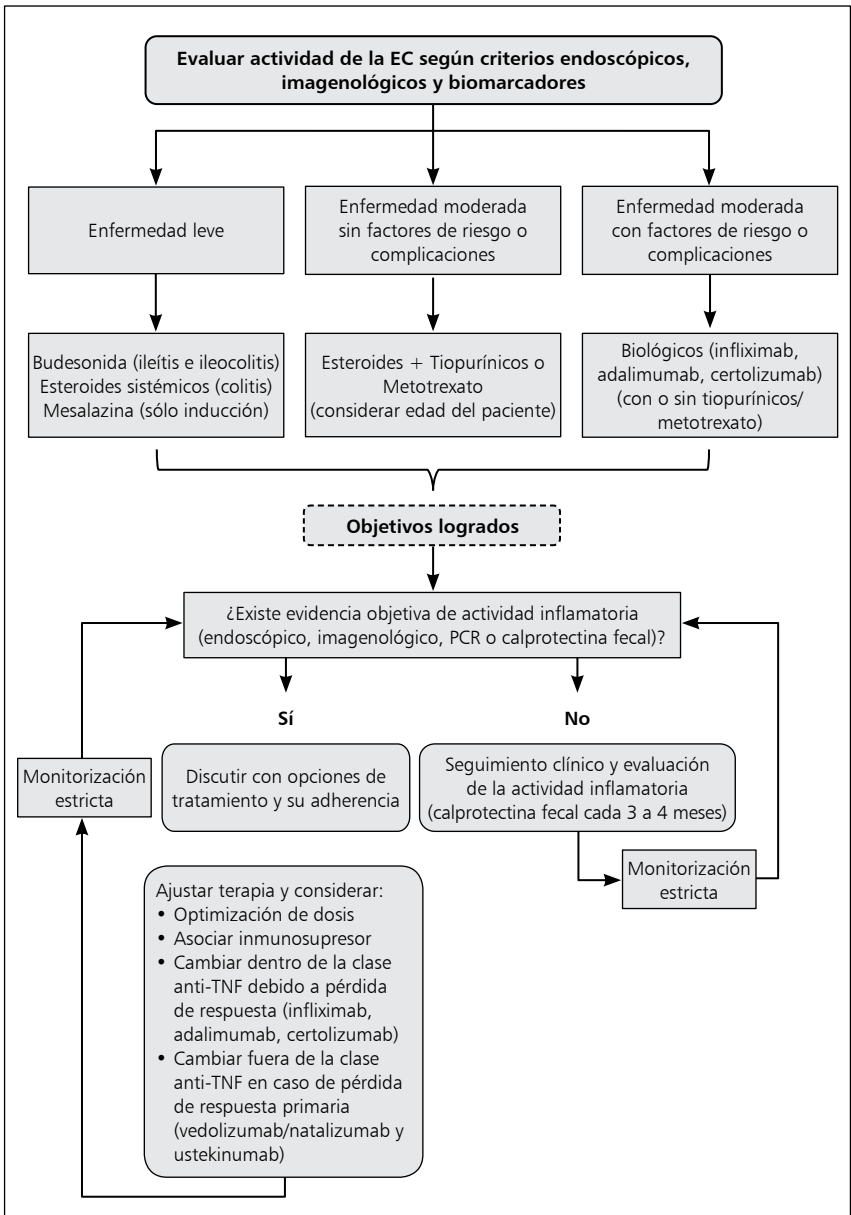
## Tratamiento

La EC se caracteriza por períodos de remisión clínica que alternan con períodos de actividad inflamatoria. En la actualidad es conocida la disociación entre los síntomas clínicos y la actividad inflamatoria lo que explica por qué las estrategias terapéuticas fracasan en alterar el curso de la enfermedad en etapas avanzadas. La persistencia de inflamación subclínica que ocurre durante la remisión clínica puede conducir al desarrollo de complicaciones (abscesos, fistulas) y con ello un daño progresivo.

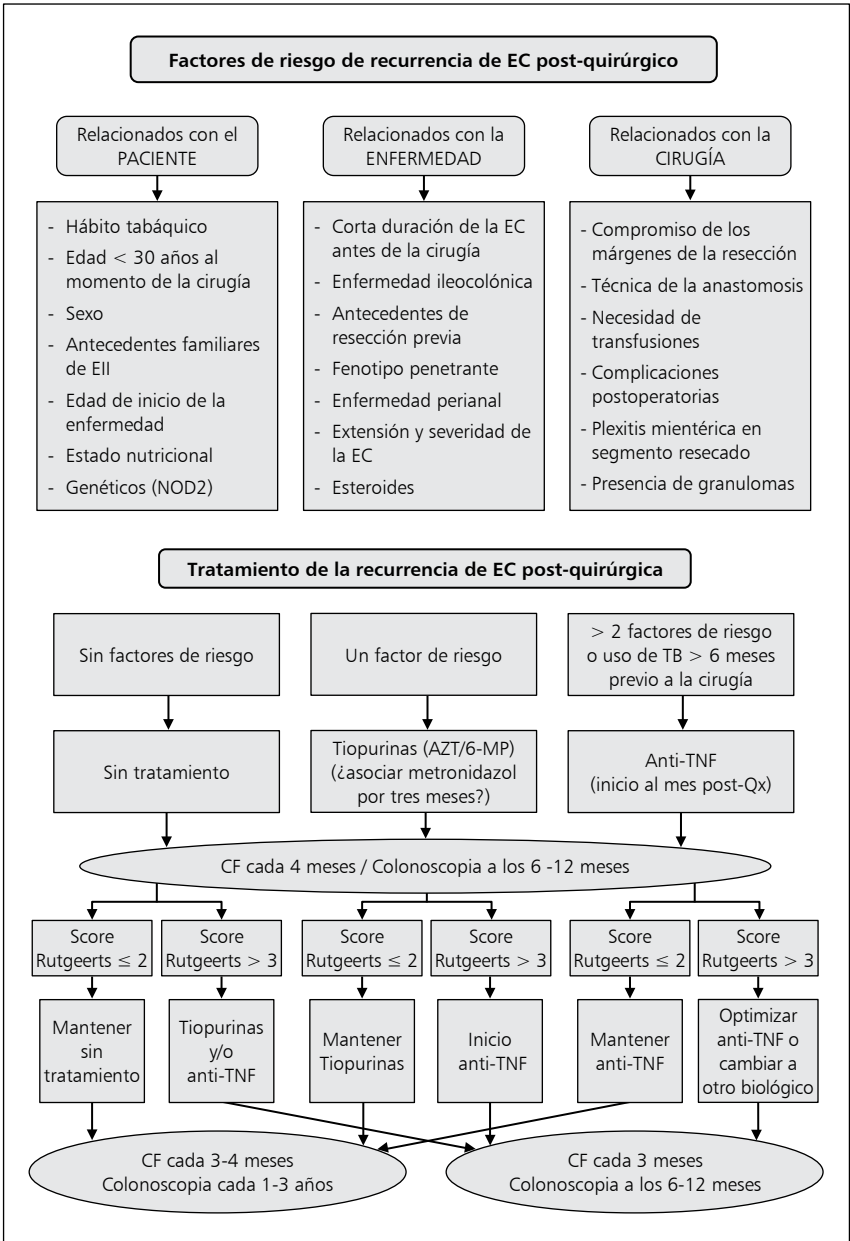
Estrategias step-up basadas en el uso de mesalazina con progresión a esteroides y tiopurínicos para usar terapias más efectivas (biológicos), sólo después de que las primeras han fracasado deben ser desechadas. Un nuevo enfrentamiento debe ser considerado, basado en una terapia personalizada con objetivos definidos y evaluados no sólo clínicamente, sino también con biomarcadores (calprotectina fecal, PCR), resultados endoscópicos e imagenológicos. En la actualidad una monitorización de los niveles de los metabolitos de azatioprina y de los niveles de los biológicos anti-TNF y sus anticuerpos, permitirá definir la mejor estrategia terapéutica (aumentar dosis de tiopurínicos, aumentar dosis o acortar período de administración del anti-TNF, cambiar de biológico del mismo grupo u otro) de acuerdo al escenario clínico (falla primaria, pérdida de respuesta o remisión clínica/endoscópica). La posibilidad de desescalar en la terapia inmunosupresora o biológica debe ser definida caso a caso y sólo habiendo conseguido una remisión profunda (clínico, endoscópico/imagenológico/biomarcadores).

A los 10 años de diagnóstico, el 50% de los pacientes necesitará cirugía. Desafortunadamente esta no es curativa y la recurrencia clínica, endoscópica y quirúrgica puede llegar a ser de 50, 80 y 30%, respectivamente. La endoscopia terapéutica y la radiología intervencional están indicadas en el manejo de las estenosis y abscesos respectivamente.

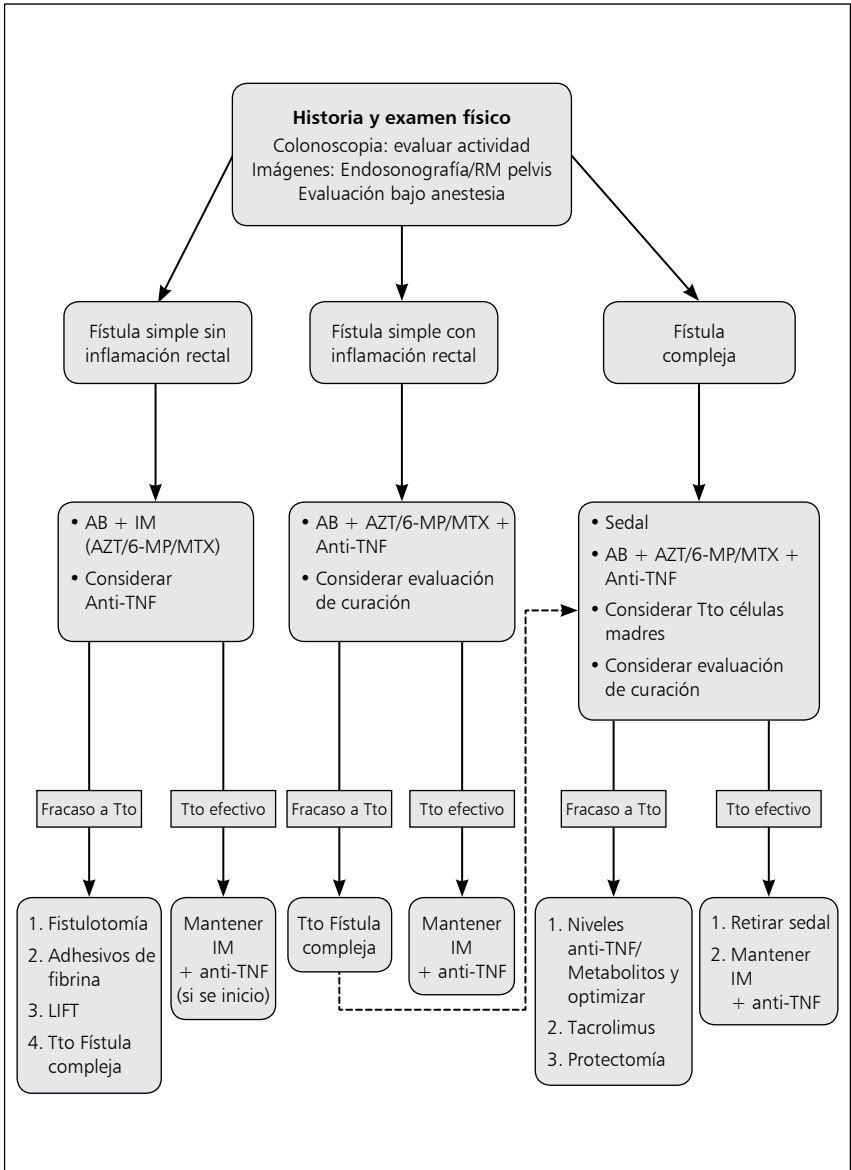
En Chile se ha promulgado una ley (denominada ley Ricarte Soto) que beneficia económicamente con el uso de infliximab y adalimumab a los pacientes con EC severa o con fistula perianal. Nos parece apropiado entregar algoritmos de manejo en pacientes con EC de tipo inflamatorio (Figura 1), prevención de recurrencia postquirúrgica (Figura 2) y fistula perianal (Figura 3).



**Figura 1.** Algoritmo de estrategia de tratamiento de la enfermedad de Crohn (EC) según objetivos. Niveles de calprotectina para definir actividad inflamatoria (> 250 ug/g). Inmunosupresores: azatioprina (2 a 2,5 mg/Kg; 6-mercaptopurina 1 a 1,5 mg/Kg; metotrexato 15 a 25 mg/sbc o vía oral semanal).



**Figura 2.** Algoritmo de manejo de la recurrencia post-quirúrgica. Enfermedad de Crohn (EC). Niveles de calprotectina (CF) para definir actividad inflamatoria (> 100 ug/g).



**Figura 3.** Algoritmo de diagnóstico y manejo de la Fístula Perianal en la enfermedad de Crohn. Tto: tratamiento. IM: inmunomoduladores; AZT: azatioprina; 6-MP: 6-mercaptopurina. MTX: metotrexato. Anti-TNF: terapia biológica anti-Factor Necrosis Tumoral (infliximab/adalimumab/certolizumab). LIFT: Ligadura del tracto interesfinteriano. Niveles de infliximab > 10,1 mcg/mL han sido sugeridos para lograr un mayor porcentaje de curación de la fístula.

## Referencias

1. Torres J, Mehandru S, Colombel JF, Peyrin-Biroulet L. Crohn's disease. *Lancet* 2017; 389: 1741-55.
2. Simian D, Fluxá D, Flores L, et al. Inflammatory Bowel Disease: A descriptive study of 716 local Chilean patients. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 5267-75.
3. Ananthakrishnan A. Epidemiology and risk factors for IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015; 12: 205-17.
4. Gomollón F, Dignass A, Annese V, et al. 3<sup>rd</sup> European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease 2016: Part 1: Diagnosis and medical management. *J Crohns Colitis* 2017; 11: 3-25.
5. Gionchetti P, Dignass A, Danese S, et al. 3<sup>rd</sup> European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease 2016: Part 2: Surgical management and special situations. *J Crohns Colitis* 2017; 11: 135-49.
6. Regueiro M, Velayos F, Greer JB, et al. American Gastroenterological Association Institute Technical Review on the management of Crohn's disease after surgical resection. *Gastroenterology* 2017; 152: 277-95.
7. Dalal RL, Schwartz DA. The Gastroenterologist's role in management of perianal fistula. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2016; 26: 693-705.
8. Rieder F, Latella G, Magro F, et al. European Crohn's and Colitis organisation topical review on prediction, diagnosis and management of fibrostenosing Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2016; 10: 873-85.
9. Clancy C, Bolland T, Deasy J, MacNamara D, Burke JP. A meta-analysis of percutaneous drainage *versus* surgery as the initial treatment of Crohn's disease-related intra-abdominal abscess. *J Crohns Colitis* 2016; 10: 202-8.
10. Darr U, Khan N. Treat to target in Inflammatory Bowel Disease: An updated review of literature. *Curr Treat Options Gastro* 2017; 16: 116-25.



---

# PÓLIPOS COLÓNICOS

---

Dr. Eduardo Maiza Rodríguez

## Introducción

Este capítulo resume el conocimiento sobre las Lesiones Elevadas del Colon (LSC). Incluirá los pólipos del colon, que son una forma particular de éstas, considerando los conceptos propuestos por la Escuela Japonesa y el Consenso de París de 2003, e incluyendo información más reciente sobre las lesiones serradas o festoneadas.

En Chile, se propicia un estilo de vida sana como única medida de prevención primaria. Este ha tenido escaso impacto en la población por lo que el cáncer de colon sigue aumentando (ver capítulo). Actualmente, la prevención secundaria con polipectomía es la última barrera para evitar la enfermedad. Por ello es fundamental conocer el diagnóstico, tratamiento y vigilancia de las LSC.

## Definiciones

Los pólipos son masas circunscritas de tejido, nacidas de la mucosa, que se proyectan hacia el lumen intestinal, sin abarcar a las originadas en otras capas colónicas, que son histológicamente heterogéneas y no necesariamente neoplásicas.

Al incluir las lesiones no protruyentes, planas y deprimidas, nos referimos a las llamadas LSC puesto que los pólipos son sólo una parte de ellas, siendo definidas como las lesiones surgidas de la mucosa, que se extienden hasta la submucosa.




## Clasificación macroscópica

La clasificación de París de las LSC se usa en todo el tubo digestivo y se continúa con la de Borrmann de las lesiones malignas avanzadas (ver capítulo de Cáncer Gástrico). Por eso, se designó como 0, agregándose un número romano I, II o III (Tabla 1). Son 0-I o 0-III, si se elevan o deprimen más de 2,5 mm, y 0-II si lo hacen en < 2,5 mm, El tipo III no existe en colon.

La clase 0-I se subdivide en p y s, dependiendo si son pediculadas o sésiles. La II se subdivide IIa, IIb y IIc. Son IIa y IIc si se elevan o deprimen menos de 2,5 mm. Son IIb si son estrictamente planas. Esta clasificación permite combinaciones de los subtipos, siendo las más frecuentes: IIa + IIc, o IIc +IIa.

Determinar si las lesiones son malignas o son avanzadas es fundamental para tratarlas. La pista la dio Kudo al examinar los orificios glandulares de las LSC, ya que al malignizarse e infiltrar en profundidad, deforman las glándulas en su superficie, arrastrando los vasos sanguíneos. Kudo definió 5 patrones o “*pit pattern*”: tipo I es normal; II es hiperplástico o adenomatoso; los tipos III y IV son muy probablemente neoplásicos, pero no necesariamente malignos. El patrón V en 56% es neoplásico, maligno e invasivo (Tabla 2). Recientemente se identificó un patrón de llamado 0-II O (O = open) abierto, que sería propio de las lesiones sésiles serradas o festoneadas.

**Tabla 1. Clasificación macroscópica de las lesiones superficiales del colon**

<p>• <b>0-I Protruidas</b></p> <p>p = pediculadas s = sésiles</p>		<p>↑</p> <p>&gt; de 2,5 mm</p>
<p>• <b>0-II No protruidas ni excavadas</b></p> <p>a = elevadas b = planas c = deprimidas</p>		<p>↕</p> <p>&lt; de 2,5 mm</p>
<p>• <b>0-III Deprimidas (no sobrepasa submucosa) (no existe en colon)</b></p>		<p>↓</p> <p>&gt; de 2,5 mm</p>

La cromoespectroscopia electrónica selecciona una longitud de onda emitida o reflejada en la mucosa (flexible spectral imaging color enhancement-FICE, Narrow Band Imaging-NBI e Image enhanced endoscopy scan o I-Scan) y evidencia los capilares sanguíneos que acompañan a las glándulas mucosas, deduciendo la histología y la profundidad del compromiso. Existen varias clasificaciones que catalogan las alteraciones del grosor y forma de los vasos subepiteliales así como también si es un fenómeno local o generalizado en el segmento. Sano y cols. con NBI, define patrones 1 o 2 que corresponden a lesiones hiperplásticas o adenomatosas y los 3A y 3B son lesiones avanzadas o invasivas.

**Clasificación histológica**

Los pólipos pueden ser no neoplásicos o neoplásicos (Tabla 3). Estos últimos histopatológicamente son adenomas tubulares, vellosos o túbulo-vellosos, si están conformados por estructuras glandulares tubulares, digitiformes o por ambas. El porcentaje de elementos tubulares o vellosos nos permitirá llamarlos tubulares (menor del 25%), túbulo-vellosos (hasta 74%) o vellosos (75% o más). Los más frecuentes son los primeros (70-85%) y los últimos son menos del 5%. Los vellosos tienen mayor potencial de degeneración maligna. En los últimos años se describieron lesiones serradas o festoneadas, caracterizadas por su mayor potencial maligno en el corto plazo, debido a un aumento de la zona proliferativa y a cambios epigenéticos en los genes responsables de la proliferación y diferenciación celular. Las lesiones serradas se dividen en hiperplásticas, serradas tradicionales (con o sin displasia) y adenomas serrados.

Tabla 2. Patrón de orificios glandulares de Kudo o "pit pattern"








Tipo	Característica de orificios glandulares colónicos	Tamaño (mm)	Esquema	Histología
I	Redondos regulares	0,02		Colon normal
II	Estrellados o papilares	0,02		70% Hiperplástico 30% Adenomas
II-O	Similar al tipo II, pero con orificios más anchos más redondos			
III S (short)	Redondos tubulares más pequeños que tipo I	0,01		86% Adenomas 13% Carcinomas
III L (large)	Tubulares largos	0,09		93% Adenomas 4,2% Carcinomas
IV	Surcos o giros (encefaloideo)	0,032		75% Adenomas 22% Carcinomas
V	(I = irregular)  (N = no estructurado)			61% Carcinomas 39% Adenomas 93% Carcinomas 7% Adenomas

Tabla 3. Clasificación histológica de los pólipos colorrectales esporádicos

No neoplásicos	Hiperplásticos Inflamatorios Juveniles Linfoides
Neoplásicos*	Serrados Adenomas

\*Adenoma = neoplasia intraepitelial según clasificación de Viena y de París. El termino DALM (Displasia asociada a lesión o masa) en desuso, sigue el mismo criterio, como lo definió en 2015 "SCENIC international consensus".

Los conceptos de adenoma y displasia de alto y bajo grado, se utilizan para definir malignidad de una lesión plana o protruida, basado en las alteraciones glandulares y celulares surgidas. Estas tenían un significado distinto en Oriente y en Occidente, por eso el Consenso de Viena propuso reemplazar ambos términos por el de neoplasia intraepitelial (NIE), si alcanzaban hasta la muscular de la mucosa.

En el término displasia de alto grado incluye los conceptos de carcinoma *in situ*, intramucoso o focal, los que no se usan más, siendo reemplazados por NIE de alto grado, reservando el término de carcinoma sólo para las lesiones invasoras.

En estudio de pesquisa, las NIE de alto grado y los carcinomas invasores (más allá de la *muscularis mucosae*) representan el 7 y 3% de las lesiones diagnosticadas. El potencial metastásico de los carcinomas a ganglios regionales es mayor a medida que se acercan a la muscular propia. Al dividir la submucosa en tres tercios, sólo el segmento en contacto con la muscular de la mucosa (sm1) tiene un riesgo casi nulo de metastatizar (1%), pero los segmentos medio y más distal de la muscular propia (sm2 y sm3) tiene riesgo de metástasis de 6 y 14%, respectivamente. El potencial maligno se incrementa a medida que la lesión crece en extensión y en profundidad, que se traduce en distorsión glandular y cambios citológicos, siendo más importante a partir de 1 cm.

Esta distorsión de la vasculatura de las glándulas puede ser estudiada por los tres tipos de cromoscopia electrónica mencionados.

## Histogénesis

La histogénesis de una NIE y la posterior aparición de un cáncer a partir de un tejido sano, depende de la asociación e interacción de tres fenómenos: inestabilidad cromosómica, inestabilidad microsátelite y predominancia de pro-oncogenes.

La inestabilidad cromosómica depende de la pérdida de los dos alelos de los genes APC, DCC y del p53, los que suprimen el desarrollo de tumores. La inestabilidad microsátelite genética se refiere a la incapacidad de reparar el DNA, por la expresión de al menos 4 genes (msh2, mlh1, etc.), que causan el fenotipo RER o del error replicativo. Finalmente la aparición de un oncogén Ki-ras que es un promotor de tumores. La secuencia parece ser la mutación de APC, Ki-ras, DCC y p53, pero el orden puede variar. En los pólipos serrados debieran considerarse fenómenos de hipermetilación y mutación de genes BRAF.

## Clínica

Las LSC son generalmente asintomáticas y habitualmente el hallazgo de un examen solicitado por pesquisa u otro motivo.

Cuando son sintomáticos, miden al menos 1 cm, manifestándose por hemorragia, mucosidades e hipokalemia, más raramente aún, pujo y dolores abdominales. La exploración física en general es normal, salvo en síndromes como el Peutz-Jeghers, donde se observa pigmentación mucocutánea.

## Diagnóstico

El examen de elección es la colonoscopia completa que explora hasta el ciego, ya que 40% de las lesiones se localizan en zonas proximales al ángulo esplénico. Si ésta no es prudente realizarla o si la exploración no es completa (1% de los casos), se indica una Colonografía por Tomografía computada, que detecta lesiones mayores de 6 mm. El recurso más antiguo es la enema baritada de doble contraste, cuya sensibilidad diagnóstica es muy inferior a la visión directa por colonoscopia, particularmente en las lesiones planas. Ambos procedimientos radiológicos localizan la lesión con mayor precisión sin poder biopsiar, pero sólo la colonografía por tomografía computada permite evaluar los otros órganos abdomino-pelvianos.

La colonoscopia es el procedimiento más eficaz y sensible, detectando lesiones en mayor número y tan pequeñas como de 1 mm, pudiendo resecarlas de inmediato. En EE. UU., se propuso una rectosigmoidoscopia más enema baritada, opción que está obsoleta por su baja sensibilidad, especialmente de las lesiones planas del colon derecho.

Las LSC 0-I, en general, son más fáciles de observar. En cambio, las LSC 0-II, también llamadas “planas” son tenues, requieren de observación cuidadosa, en un ambiente limpio. Frente a una alteración tenue de la mucosa el uso de cromoendoscopia con índigo carmín al 0,2-0,4%, o electrónica (FICE, NBI o I-Scan), mejora la delimitación y caracterización según patrón de Kudo.

Especial mención merecen las lesiones serradas dado su potencial maligno, que se presentan clásicamente en el colon derecho como lesiones 0-I o 0-II. Se sospechan en la LSC 0-II, de cualquier tipo, de 5 mm o mayores, que alteran los pliegues colónicos. Se caracterizan por tener anillo de detritus o secreciones amarillentas removibles, con una superficie finamente nodular, con pérdida de patrón vascular, trasluciendo venas gruesas amputadas en la periferia. Su detección está fuertemente determinada por la acuciosidad de la exploración, representada por el tiempo de retiro al menos de 10 minutos.

## Evolución y tratamiento

Las lesiones superficiales neoplásicas del colon, se presentan esporádicamente o en un contexto hereditario o sindrómico (Tabla 4). Se estima que una lesión elevada mayor de 1 cm, demora entre 3 a 7 años en malignizarse, el que puede ser menor en las planas y deprimidas, especialmente en las serradas. La polipectomía es la profilaxis secundaria del cáncer colorrectal al interrumpir la secuencia pólipo-cáncer. Su efectividad ha sido demostrada en estudios poblacionales al reducir la incidencia del cáncer de colon y recto.

El tratamiento de elección es la polipectomía endoscópica, que consiste en “lancear” la lesión y seccionarla mediante un asa de electrocoagulación. La técnica puede ser polipectomía simple o mucosectomía. En la última se inyecta suero fisiológico con o sin adrenalina en la base de la lesión para solevantarla, cortando con el asa, extrayendo una superficie mayor con menor riesgo. Se indica en lesiones de hasta 3 cm.

**Tabla 4. Clasificación de las poliposis colorrectales hereditarias**

No neoplásico	Poliposis hiperplásticos Poliposis juvenil Síndrome de Peutz-Jeghers (con potencial maligno)
Pólipos neoplásicos	Poliposis hereditaria de cáncer colorrectal
Poliposis neoplásica	Poliposis familiar Síndrome de adenomas planos

En las llamadas lateralmente extendidas mayores, puede realizarse una resección en fragmentos, con riesgo mayor de recidiva. En estos casos, sólo la disección submucosa endoscópica puede extraer la lesión en una pieza para que anatomía patológica evalúe el carácter curativo de este procedimiento. Para ello se inyecta ácido hialurónico en la submucosa, diseccionando toda la lesión con cuchillos endoscópicos especialmente diseñados. Esta es una técnica reservada para endoscopistas especialmente entrenados, dado la alta tasa de complicaciones (perforación hasta 7%).

La pieza de polipectomía, debe ser recuperada íntegramente y estudiada histológicamente para determinar su benignidad. En caso de no recuperar el pólipo, debe examinarse detalladamente los bordes y si no hay evidencia de residuo adenomatoso, controlar con colonoscopia en 3 a 6 meses. Si existe foco de malignidad, debe precisarse si la exéresis fue completa en extensión y profundidad, con márgenes de al menos 1 mm al microscopio. También, debe detallarse el grado de diferenciación (si es indiferenciado, mayor probabilidad de metástasis regional metacrónica), compromiso vascular o linfático y “*budding*” (islotes de células indiferenciadas en el frente de crecimiento del tumor). La presencia de uno de estos factores independientes explica el 21% de metástasis regionales, que aumenta a 36% si están presentes los 3 factores. En ausencia de estos criterios de gravedad, el riesgo de metástasis regional es de 1%, siendo la resección endoscópica el único tratamiento recomendado. Las lesiones mayores de 4-5 cm, deben ser reseçadas por disección submucosa en un bloque y no por resección en parcialidades (“*piece meal*”), ya que tienen alto riesgo de dejar tejido neoplásico residual, o que el análisis de anatomía patológica sea insuficiente e incompleto.

Por el contrario, la resección quirúrgica de la zona debe plantearse si se trata de un cáncer invasor (más allá de sm2), valorando el riesgo de la resección colónica electiva *versus* el de la persistencia de metástasis regionales (1,5% en sm1, 6% en sm2 y 14% en sm3).

La resección con pinza de lesiones elevadas no erosionadas, menores de 5 mm, ha sido una práctica común. Sin embargo, está cuestionada porque puede dejar residuos en 40% y el riesgo de tener un cáncer intramucoso es de 0,1%; y la displasia de alto grado de 1 a 2%. En las lesiones erosionadas, la posibilidad de tener un cáncer es sorprendentemente alta (9%), siendo la alternativa técnica más eficiente la polipectomía fría con asa o la electrocoagulación con pinza, que con la técnica adecuada no tiene mayores riesgos.

## Vigilancia

Posterior a una polipectomía, en colonoscopias realizadas al año y a los 3 años, se encuentran pólipos entre 28 y 42% de los casos, más pequeños y con displasia más leve. Por ello, se recomienda luego de una limpieza de pólipos, una colonoscopia de control a los 3 años y si ella es negativa, repetirla a los 10 años (con perfil de riesgo promedio) o 3 a 5 años en casos de alto riesgo. El perfil de riesgo se detalla en capítulo de cáncer colorrectal.

Es necesario ser más agresivo cuando los pólipos resecados son de carácter vellosos.

Los enfermos con familiares de primer grado y en los que una primera colonoscopia no mostró pólipos, deben ser reexaminados a los 5 años. En estudios recientes se ha demostrado que hasta 16% de los pólipos pueden no ser diagnosticados por un endoscopista experimentado, por lo que es preferible, después de un primer examen, repetirlo al año y luego seguir la recomendación internacional. Esta tasa depende del tiempo de retiro del endoscopio (al menos 10 minutos), de calidad de la preparación y de la acuciosidad del endoscopista (Tabla 5).

El cáncer de intervalo significa encontrar cáncer sintomático antes de la siguiente colonoscopia de control programada. Este es un evento excepcional, que puede ser causado por deficiencias en la preparación del colon, polipectomía incompleta o por parcialidades, sin control precoz (3 a 6 meses), y el no reconocimiento de lesiones serradas particularmente en el colon derecho.

Los enfermos con pancolitis ulcerosa deben ser examinados luego de 8 a 10 años de enfermedad, con colonoscopia cada 1 a 2 años, buscando lesiones intraepiteliales, ayudado de tinción con azul de metileno.

**Tabla 5. Sugerencia de conductas en relación con LSC**

Categoría de riesgo	Conducta
<b>En rectosigmoidoscopia</b>	
Lesión hiperplástica	No colonoscopia completa salvo sospecha de pólipo serrado. EB (-)
Adenoma o displasia	Colonoscopia completa y polipectomía de todas las lesiones
<b>En colonoscopia según número y extensión</b>	
Hasta dos de bajo grado	Colonoscopia a los 5 años, considerar preparación y factores genéticos
> 3 lesiones > de 1 cm Carácter vellosos Lesiones de alto grado	Colonoscopia a los 3 años
Lesiones vellosas mayores de 2 cm	Colonoscopia de 3 a 6 meses hasta resección completa
<b>Lesiones avanzadas sm3</b>	Cirugía resectiva clásica
<b>Lesiones avanzadas submucosa hasta sm1 y ¿sm2?</b>	Colonoscopia a los 2 a 6 meses

## Casos especiales

En la literatura se ha considerado como objetivo en los estudios de tamizaje la existencia del adenoma avanzado, definido como aquellos > 10 mm, de carácter vellosos asociado a displasia de alto grado y 2 o más lesiones en el colon. Esta definición es ambigua especialmente en lo relativo al grado de neoplasia intraepitelial, y al componente vellosos, estos últimos con un grado de subjetividad mayor y discordancia entre patólogos.

Por ello, se ha preferido simplificar según riesgo, considerando el tamaño y el número de lesiones, definiendo a los de bajo riesgo como aquellos con dos pólipos menores de 10 mm. Los de riesgo intermedio, con 3-4 adenomas menores de 10 mm o hasta 2 adenomas mayores de 10 mm. Los de alto riesgo tienen más de 5 adenomas menores de 10 mm y 3 o más, mayores de 10 mm según las guías clínicas de la NICE 2011 (The National Institute for Health and Care Excellence, United Kingdom).

Las lesiones más pequeñas con displasia de alto grado, deberían ser reevaluadas a los 3-6 meses.

Las lesiones superficiales mayores de 2 cm, deben seguirse igual que si fuesen vellosos.

Las lesiones superficiales que comprometen más allá de la *muscularis mucosae* hasta sm1, pueden ser resueltas por endoscopia si son diferenciadas, no hay compromiso linfático, ni vascular del pedículo. En el caso de invasión del pedículo, debe haber al menos 1 mm de tejido sano (al microscopio), antes del borde de sección. Cuando son sésiles y se sospecha invasión inequívoca de la submucosa (no se elevan al inyectar suero en submucosa), se sugiere tratar por cirugía abierta, salvo contraindicación. En la Tabla 5 se resumen las conductas habituales.

Las lesiones serradas son reexaminadas en función al riesgo de los pacientes y al riesgo determinado posterior al procedimiento (Tabla 6).

En las estrategias de seguimiento el objetivo es diagnosticar y reseca adenomas y cáncer incipientes. Sin embargo, la optimización del recurso escaso, horas de colonoscopias, debe estar balanceada. En términos poblacionales la colonoscopia debe ser precedida por estudios de hemorragias ocultas positivas, sin embargo, en el caso individual deben ser evaluados los factores de riesgo y los signos de alarma (anemia, rectorragia, baja de peso) para solicitar el estudio colonoscópico. La estrategia sugerida en este capítulo pretende cuidar la seguridad del paciente y disminuir el número de colonoscopias innecesarias.

Tabla 6. Vigilancia de lesiones serradas

	Riesgo post colonoscopia			
Riesgo paciente	Colonos. negativa	Bajo	Medio	Alto
Bajo	No seguir o 5 años	5 años	3 años	1 año
Medio	3 años	3 años	3 años	1 año
Alto	3 años	3 años	3 años	1 año



## Prevención

La profilaxis primaria es un estilo de vida saludable, lo cual disminuye la incidencia de cánceres colorrectales, ello incluye no fumar, ingerir una dieta pobre en materias grasas, hipocalórica, rica en frutas y verduras. La quimioprofilaxis se intenta hacer varios años, iniciándose con Sulindaco y ácido acetilsalicílico, los que demostraron disminuir la incidencia de pólipos y de cáncer colorrectal, pero la existencia de importantes efectos colaterales han hecho desestimar su uso de rutina. Los antiinflamatorios tipo inhibidores de la cox-2 selectivos, son eficaces, pero no se deben usar por sus graves efectos adversos cardiovasculares como el infarto al miocardio.

En resumen, todos los esfuerzos en prevención primaria (estilo de vida sana) deben conducirnos a evitar el desarrollo de cáncer colorrectal. Cuando estos fracasan, la prevención secundaria que consiste en la detección oportuna en personas con factores de riesgo o sintomáticas, o mayores de 50 años, nos permite interrumpir la secuencia carcinogénica de neoplasias intraepiteliales o pólipo-cáncer, acompañada con el seguimiento adecuado durante los años necesarios hasta que el riesgo de la colonoscopia sea mayor que los beneficios.

## Referencias

1. Winawer S, Zauber A, O'Brien M, et al. The National Polyp Study. Design, methods, and characteristics of patients with newly diagnosed polyps. The National Polyp Study Workgroup. *Cancer* 1992; 70 (Suppl 5): 1236-45.
2. Kudo S, Rubio C, Texeira R, et al. Pit pattern in colorectal neoplasia: magnifying view. *Endoscopy* 2001; 33: 367-73.
3. Participants in the Paris workshop. The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach and colon: November 30 to December 1, 2002. *Gastrointest Endosc* 2003; 58 (Suppl): S3-43.
4. Maiza E. Clasificación de Paris de las lesiones superficiales del tracto digestivo. *Gastroenterol latinoam* 2011; 22: 123-6.
5. Anderson J, Butterly L. Colonoscopy: quality indicators. *Clin Transl Gastroenterol* 2015; 6: e77.
6. Klein A, Bourke M. Advanced polypectomy and resection techniques. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2015; 25: 303-33.
7. Rutter M, Chattree A, Barbour J, et al. British Society of Gastroenterology/Association of Coloproctologists of Great Britain and Ireland. Guidelines for the management of large non-pedunculated colorectal polyps. *Gut* 2015; 64: 1847-73.
8. Kandiah K, Subramaniam S, Bhandari P. Polypectomy and advanced endoscopic resection. *Frontline Gastro* 2017; 8: 110-4.
9. Lahiff C, East J. Endoscopic approach to polyp recognition. *Frontline Gastro* 2017; 8: 98-103.
10. NICE clinical guidelines 2017. Virtual chromoendoscopy to assess colorectal polyps during colonoscopy. <https://www.nice.org.uk/guidance/dg28>.

---

# CÁNCER DE COLON Y RECTO

---

*Drs. Christian Jensen Benítez y Pablo Cortés González*

## **Epidemiología**

Enfermedad prevalente en los países desarrollados. En Chile, según datos del Ministerio de Salud, la mortalidad por cáncer de colon (CC), ha aumentado entre 1990 y 2013 de 3,7 a 9,3 casos por 100.000 /hab. y la de cáncer de recto (CR) de 1,2 a 2,6 casos por 100.000/hab. en el mismo período.

## **Etiología**

Existen evidencias que involucran a distintos oncogenes como responsables de cambios en la secuencia adenoma carcinoma. Ellos son APC, K-ras, DCC y p-53. Además, participan en el proceso otros genes relacionados con la inestabilidad del microsatélite (MSH2, MLH1, PMS1, PMS2 y MSH6). En poliposis atenuada de colon también está involucrado el gen MYH. Algunas de estas alteraciones genéticas también influyen en la evolución, pronóstico y respuesta al tratamiento.

## **Etiopatogenia**

Se han identificados factores ambientales que se relacionan con el CC y CR. Las evidencias no son absolutamente concluyentes. Entre ellos, los con efecto protector serían la dieta rica en fibra, antiinflamatorios no esteroideos (Aspirina<sup>®</sup>), calcio, ejercicio físico, vitaminas A, D, E y las estatinas.

En cambio, tendrían efecto deletéreo la obesidad, la ingesta de alimentos ricos en grasa animal, alimentos con alto contenido en colesterol, el alcohol (cerveza) y el consumo de alimentos preservados ahumados o conservados en sal o salmuera.

## **Detección precoz del cáncer colorrectal (CCR)**

La mayor parte de los cánceres de colon y recto se diagnostican en la fase sintomática. Es deseable hacer el diagnóstico precoz mediante pesquisa en la población en grupos asintomáticos y de riesgo promedio (tamizaje). En el grupo de personas de riesgo aumentado se habla de vigilancia.

### ***1. Grupos de riesgo aumentado de presentar un CCR***

- a. Pacientes que ya tuvieron un cáncer de colon o recto.
- b. Parientes consanguíneos en primer grado de un enfermo con CC o CR, o de un paciente tratado por pólipos adenomatosos bajo los 50 años.

- c. Portadores de enfermedades genéticas como poliposis familiar del colon, poliposis atenuada del colon, síndrome de Gardner, síndrome de Turcot, HNPCC o síndrome de Lynch I o Lynch II (cáncer colorrectal hereditario no poliposo), síndrome de Peutz Jeghers, poliposis colónica juvenil y poliposis juvenil familiar
- d. Portadores de Enfermedades Inflammatorias Intestinales (EII).
  - Colitis Ulcerosa Idiopática (CUI), de más de 10 años de evolución y con compromiso extenso (pancolitis). Mayor riesgo en pacientes que, además, evolucionan con Colangitis esclerosante primaria, con comienzo en edades tempranas, con zonas estenóticas, con antecedentes de lesiones endoscópicamente reseables (anteriormente conocidas como DALM) y con “*back wash ileitis*”.
  - Enfermedad de Crohn. En especial en pacientes con segmentos intestinales excluidos y con estenosis de colon.

## 2. *Grupo de riesgo promedio*

El resto de la población se considera de riesgo promedio. Las recomendaciones de pesquisa en la población fueron elaboradas en EE. UU. y no reflejan necesariamente la realidad de nuestro país.

## Tamizaje

En la población general, de riesgo promedio, a partir de los 50 años de edad; sin embargo, se tiende a comenzar antes (40 años) considerando la aparición de casos en grupos de menor edad.

En la actualidad el gold standard es la colonoscopia completa, cada 10 años si no demuestra adenomas de colon. No está demás recalcar que ello significa colonoscopia hasta el ciego, bien preparado y con equipo óptimo. En caso de demostrar pólipos adenomatosos, la sugerencia de vigilancia depende del número y grado de displasia de las lesiones reseadas endoscópicamente (ver capítulo correspondiente).

En Chile, desde 2012, se está desarrollando en diferentes hospitales del país el programa PRENEC (Prevention project for neoplasia of the colon and rectum), en el que a mayores de 50 años asintomáticos, se les realiza un test de sangre oculta en deposiciones, si es positivo o bien si existen antecedentes familiares de cáncer de colon, se les indica la colonoscopia. Esto ha permitido la detección de un importante número de pacientes con lesiones neoplásicas en etapas precoces.

## Vigilancia

En personas de riesgo elevado, la vigilancia debe comenzar a los 40 años o si el caso índice era de menor edad al momento del diagnóstico, diez años antes de la edad de diagnóstico.

### *Colonoscopia completa*

Si el resultado es negativo debe repetirse a los tres años. Si nuevamente es negativo, una vez cada cinco años.

Los enfermos ya operados de un cáncer colorrectal también constituyen población de riesgo, pero están sometidos a seguimiento postoperatorio durante 5 años. Sin embargo, cuando presentan un segundo primario, lo hacen en promedio, nueve años después del primer cáncer.

### ***Vigilancia en familias con alteraciones genéticas***

- *Poliposis familiar del colon (FAP, síndrome de Gardner, síndrome de Turcot)*  
Colonoscopia anual desde los 10-12 años y si es negativa, hasta los 40 años. Si es positiva debe discutirse el momento de la cirugía.  
Estudio de la mutación del gen APC
- *HNPCC síndrome de Lynch I y II*  
Determinación de inestabilidad microsatelital.  
Colonoscopia completa desde los 20-25 años, cada 3 años. Sobre 40 años puede ser anual.  
Pesquisa anual de cáncer de ovario y endometrio desde los 25-35 años.

### ***Pacientes con EII***

- *Colitis ulcerosa idiopática.* Colonoscopia completa a los 10 a 12 años de evolución, con biopsias escalonadas de cuatro cuadrantes cada 10 centímetros. Si es negativa para displasia, repetirla cada 1-3 años. Si es positiva para displasia de alto grado, se indica cirugía. No se debe esperar a diagnosticar cáncer con biopsias endoscópicas en estos pacientes.
- *Enfermedad de Crohn* del colon y recto. En pacientes con larga evolución y con segmentos excluidos o con operaciones de derivación interna (*bypass*).

### ***Vigilancia en otras enfermedades por pólipos***

Síndrome de Peutz Jeghehrs: Los pólipos hamartomatosos se encuentran en el intestino delgado entre 60 a 95% de los casos, pero pueden existir en el colon en 60% y en estómago en 50%. El riesgo de CC y CR está aumentado por transformación adenomatosa de los hamartomas.

### ***Poliposis Juvenil Familiar***

Cuando en un individuo hay más de 10 pólipos hamartomatosos. En un tercio de estos pacientes encontraremos historia familiar al menos con un consanguíneo de primer grado con lesiones similares. Entonces se habla de Poliposis Juvenil Familiar.

## **Diagnóstico en casos con sintomatología**

Lamentablemente la mayor parte de los casos consultan en etapas avanzadas.

En el cuadro siguiente aparecen los elementos clínicos fundamentales que nos permiten sospechar las formas típicas de presentación:

Cáncer de:	Diámetro	Contenido	Tu más frecuente	Función del segmento
Colon derecho	Mayor	Líquido	Vegetante	Absorbe H <sub>2</sub> O y Na
Colon izquierdo	Menor	Sólido	Anular estenosante	Forma deposiciones
Recto	Mayor	Formado	Anular o ulcerado	Cámara de evacuación

### ***Cáncer de colon derecho***

Diarrea crónica, sangrado microscópico, anemia hipocroma, compromiso de estado general (astenia, adinamia, anorexia, edema), masa palpable en fosa ilíaca derecha, dolor localizado y permanente por infiltración neoplásica. Puede estar comprometido el duodeno con obstrucción y rara vez fistulización.

### ***Cáncer de colon izquierdo***

Alteración del hábito intestinal hacia la constipación o a la diarrea con o sin alternancia, alteración de la forma de las deposiciones (acintadas), sangre macroscópica con las deposiciones (hematoquezia), dolor abdominal tipo cólico que habitualmente se alivia al evacuar gases y/o deposiciones.

### ***Cáncer del recto***

Proctorragia, con sensación de pujo y tenesmo rectales (sensación de defecación incompleta), dolor pelviano bajo o perineal, aumento de la frecuencia de evacuaciones y cambio en la forma de las deposiciones.

Es necesario tener presente la posibilidad de compromiso directo de otros órganos, destacando el compromiso de la vía urinaria a nivel ureteral (hidroureteronefrosis) o bien a nivel de la vejiga (neumatúria/fecaluria).

### ***Otras formas de presentación del CCR***

Obstrucción intestinal baja, perforación cubierta (puede ser al retroperitoneo) con un cuadro de absceso, perforación libre (al peritoneo) con una peritonitis, fistulización a otros órganos, carcinomatosis peritoneal. Síndrome ascítico.

## **Diagnóstico**

### ***1. Colonoscopia***

Es el mejor examen para llegar al diagnóstico del CC y CR, con biopsia.

### ***2. Tacto rectal***

En cáncer de recto medio y bajo, informa sobre relación con el esfínter.

### ***3. Radiología***

Enema baritada de doble contraste se usa excepcionalmente como método complementario para descartar la existencia de lesiones neoplásicas sincrónicas (4%).

Colonografía virtual, adecuada sensibilidad y especificidad en lesiones > 1 cm.

#### 4. *Búsqueda en las deposiciones de material nuclear de células neoplásicas*

Este tipo de estudios se basan en la existencia, en el lumen intestinal, de una gran cantidad de material genético correspondiente a células neoplásicas. No está disponible para uso habitual en nuestro país. En caso de ser positivo no indica el nivel del tubo digestivo donde asienta el cáncer.

### **Histología**

Sobre 95% de los tumores colorrectales son adenocarcinomas, con distintos grados de diferenciación celular. Elemento de mal pronóstico es la aparición de diferenciación mucinosa y la existencia de células en anillo de sello. Otros diagnósticos son linfoma no Hodgkin, tumores neuroendocrinos, melanomas, sarcomas y GIST.

### **Etapificación**

En la actualidad se ha impuesto la clasificación T.N.M. de la *American Joint Committee on Cancer* <https://cancerstaging.org/references-tools/.../ColonMedium.pdf>

La etapificación preoperatoria se basa en estudio con imágenes.

1. Tomografía Axial Computada (TAC) de tórax, abdomen y pelvis.
2. Resonancia magnética de pelvis (en CR).
3. Endosonografía rectal (en CR T1-T2).
4. Tomografía por emisión de positrones (PET Scan). Excepcionalmente, ante neoplasias de diseminación atípicas, que pudieran corresponder a otro tipo de tumores, como linfomas por ejemplo.

### **Pronóstico**

Los programas de tamizaje y pesquisa precoz del cáncer de colon y recto, han permitido cambiar la composición porcentual de las distintas etapas, existiendo más casos en etapas I y II. Con esto la sobrevida global ha sobrepasado la barrera de 50% a 5 años.

El pronóstico está directamente relacionado con el grado de invasión en la pared, el compromiso de los linfonodos regionales y con la presencia de metástasis.

La supervivencia a 5 años en la Etapa 0 es de 100%, siendo menor del 10% en la Etapa IV.

Otros elementos de mal pronóstico son niveles elevados de antígeno carcinoembrionario (CEA) en el preoperatorio, la existencia de una perforación tumoral, la invasión linfovascular neoplásica y la cirugía con margen comprometido microscópico (R1) o macroscópico (R2), además de los elementos ya comentados de la histología.

## Tratamiento

El tratamiento del cáncer de colon y recto comprende a la cirugía como terapia exclusiva o con terapias de neo o coadyuvancia, dependiendo de la etapa tumoral y la localización. Existen numerosos protocolos de tratamiento. En la Tabla 1 se resume el manejo seguido en nuestro Centro.

### Cirugía oncológica

#### 1. *Resección con márgenes adecuados*

*Colon:* La regla es de 5 cm de tejido macroscópicamente sano. Sin embargo, existiendo intestino suficiente, lo recomendable es extirpar hasta 10 cm a proximal y distal para incluir en el espécimen los pedículos vasculares y linfáticos correspondientes.

*Recto:* Los tumores sobre los 12 cm o de recto superior se tratan como CC. Bajo los 12 cm el margen distal es de 2 cm de tejido sano (este margen puede ser de 1 cm en tumores bien diferenciados). El margen circunferencial libre debe tener 2 mm

Tabla 1. Tratamiento del Cáncer de Colon y Recto

	Cáncer de Colon	Cáncer de Recto
Etapa 0	Resección por colonoscopia Cirugía	TAMIS <sup>o</sup>
Etapa I	Cirugía	TAMIS <sup>o</sup> Cirugía <sup>oo</sup>
Etapa IIA	Cirugía + Qt (adyuvancia)*	Rt + Qt + Cirugía <sup>oo</sup>
Etapa IIB	Cirugía + Qt "	Rt + Qt + Cirugía <sup>oo</sup>
Etapa IIC	Cirugía + Qt "	Rt + Qt + Cirugía <sup>oo</sup>
Etapa IIIA	Cirugía + Qt "	Rt + Qt + Cirugía <sup>oo</sup> + Qt
Etapa IIIB	Cirugía + Qt "	Rt + Qt + Cirugía <sup>oo</sup> + Qt
Etapa IIIC	Cirugía + Qt "	Rt + Qt + Cirugía <sup>oo</sup> + Qt Rt + Qt + Cirugía <sup>ooo</sup> +Qt
Etapa IVA	Qt ** + Cirugía hepática + Qt + Resección 1ario Cirugía*** Qt	Qt + Cirugía <sup>oooo</sup> Cirugía <sup>oooo</sup> + Qt
Etapa IVB	Cirugía*** Qt Resección 1ario **** HIPEC	Cirugía <sup>oooo</sup> + Qt

\*Casos con elementos pronósticos desfavorables. \*\*Qt con intención de hacer reseccables las metástasis (Hígado). Tratado el hígado continúa con Qt y finalmente se reseca el Tu de colon. \*\*\*Cirugía derivativa (Colostomía) Qt. \*\*\*\*Resección del Tu de colon. Extirpación peritoneo y Quimioterapia hipertérmica intraperitoneal seguida de Qt. <sup>o</sup>Cirugía transanal mínimamente invasiva T1 con compromiso sm1 o sm2. <sup>oo</sup>Cirugía Resección Anterior Baja (RAB), Ultrabaja (RAUB), Interesfinteriana (RAUBIE). Extirpación del meso-recto (TME). Resección abdominoperineal de ano y rectosigmoides (Operación de Miles). <sup>ooo</sup> Exanateración pelviana por invasión de órganos pélvianos en Etapa IIIC con T4b. <sup>oooo</sup> Colostomía.

de tejido sano. La cirugía actual del CR incluye la resección total del mesorrecto (TME). En T3 y T4 y en algunos T2 subperitoneales adyacentes al esfínter, se recomienda neoadyuvancia con radioquimioterapia.

En el momento actual hay varios esquemas de Rt+Qt como neoadyuvancia:

Esquema largo de 5 semanas de Rt+Qt con espera de hasta 12 semanas antes de la cirugía, que es el más utilizado hasta ahora.

Esquema largo de 5 semanas de Rt con espera de 4 a 8 semanas antes de la cirugía

Esquema corto de 5 días de Rt y cirugía en la semana siguiente

Esquema corto de 5 días de Rt y espera de 4 a 8 semanas hasta la cirugía

En resumen, se continúa buscando el mejor esquema de neoadyuvancia en términos de menor morbilidad y mayor reducción del tamaño tumoral (Downsizing) y de la etapa (Downstaging), con Rt exclusiva o en combinación con Qt, y también hay ensayos con Qt exclusiva.

2. **Resección de las vías linfáticas regionales**, incluyendo los linfonodos apicales.
3. **Resección en conjunto (block) de otros órganos**, si están comprometidos por contigüidad o invasión directa. En ocasiones no se puede saber si la supuesta invasión es por adhesión inflamatoria o neoplásica. Se debe siempre proceder como si fuera neoplásica, ya que si se separan por disección los órganos y es efectivamente neoplásica, el pronóstico cambia radicalmente.
4. **La reconstitución inmediata del tránsito**, no es un principio de la resección oncológica y se debe hacer cuando las condiciones del paciente lo permiten.
5. **Resección local del cáncer del recto con cirugía mínimamente invasiva (TAMIS)**. Se puede intentar en tumores bien diferenciados de los tercios distales que al estudio sean Tis o T1 con compromiso de submucosa sm1 o sm2 y que clínicamente no superen los 3 cm, en especial de cuadrantes posteriores y sin imágenes de compromiso linfonodal.
6. **Preservación de la vía natural de la defecación**. La resección abdominoperineal del recto es necesaria en tumores bajos, subperitoneales con compromiso del aparato esfinteriano, pero se hace cada vez menos ya que la depuración de la técnica quirúrgica, el uso de aparatos de sutura mecánica y los esquemas de neoadyuvancia permiten preservar cada vez más esta vía natural.
7. **Manejo de las metástasis hepáticas**. En la actualidad se sigue la política de tratar el hígado primero, ya que se considera una enfermedad sistémica, partiendo con Qt y observando la evolución (pacientes respondedores vs no respondedores). Es necesario tener diagnóstico preciso del compromiso hepático ya que si se trata de CC, con una metástasis periférica fácil de extirpar, puede plantearse cirugía en un tiempo del primario y la metástasis. Lo opuesto es el compromiso masivo del hígado que puede obligar a sofisticadas técnicas para lograr limpiar este órgano para finalmente ir a la extirpación del tumor primario.



- 8. Estrategia del "Watch and Wait".** Consiste en aquellos pacientes tratados con neoadyuvancia Rt+Qt esquema largo y que presentan regresión clínica completa del tumor, se mantienen en observación y controles periódicos. Esta política ha permitido no operar al 50% de estos pacientes, en los que la respuesta completa clínica correspondió también a respuesta patológica completa.

## **Cirugía laparoscópica en CCR**

Estudios prospectivos y randomizados con claros criterios de inclusión, estudiaron este punto llegando a la conclusión de que la cirugía laparoscópica del colon en cáncer es igualmente efectiva en los objetivos oncológicos y tiene ventajas en relación con objetivos secundarios como estadía hospitalaria y dolor post operatorio.

En CR en la actualidad grupos entrenados lo utilizan. Sin embargo, cada cirujano que opere CR puede elegir la vía de abordaje de su preferencia, ya que los resultados son similares y la cirugía laparoscópica del CR es más desafiante que la del CC.

En los últimos años se han publicado numerosos trabajos de cirugía robótica en CR, sin que a la fecha se haya demostrado ventaja oncológica.

## **Manejo endoscópico de la obstrucción tumoral colónica**

Hasta en 30% de los pacientes con CCR, principalmente de los segmentos distales, se presentan con síntomas de obstrucción colónica aguda, la mayor parte de los cuales se encuentran en una etapa avanzada de la enfermedad. La obstrucción colónica tumoral aguda es una emergencia con riesgo potencial de necrosis colónica, perforación, translocación bacteriana, sepsis y desbalance hidroelectrolítico. Por estos motivos es necesaria la descompresión del colon obstruido, ya sea en forma quirúrgica o mediante endoprótesis autoexpansibles (Self expandable metallic stent -SEMS).

En la obstrucción aguda del colon derecho hay consenso que la cirugía en 1 tiempo, esto es la resección del tumor y la anastomosis primaria, es el tratamiento de elección. Este abordaje en la obstrucción del lado izquierdo conlleva un alto riesgo de dehiscencia de anastomosis, siendo la cirugía en 2 tiempos, con resección y colostomía y reconstitución del tránsito en diferido, el procedimiento quirúrgico más común.

El uso de SEMS combina, al menos teóricamente, las ventajas de una cirugía en 2 tiempos al tratar la obstrucción y da tiempo para mejorar la condición general del paciente antes de someterlo a una cirugía electiva, con las ventajas de la cirugía en 1 tiempo al evitar la realización de un ostoma.

Sin embargo, el papel de SEMS como un puente a la cirugía, sigue siendo materia de debate debido a los heterogéneos resultados alcanzados, con un amplio rango de éxito clínico que va del 30 al 92%. Las complicaciones asociadas a esta técnica son frecuentes e incluyen perforación (aproximadamente un 10%), oclusión (10%), migración (5%) y erosión/ulceración en menos del 5%; con mortalidad en relación con el procedimiento menor de 1%.

Un reciente metaanálisis de Huang y cols, que incluye pacientes con obstrucción colónica del lado izquierdo randomizados a SEMS o cirugía, encontró que el grupo SEMS tuvo resultados significativamente mejores en relación a estoma permanente, anastomosis primaria, infección de herida operatoria y un menor número de complicaciones en general, pero no hubo diferencias significativas en recurrencia, sobrevida general y sobrevida libre de enfermedad. Es importante hacer notar que por ahora no hay estudios aleatorizados en que el objetivo primario sea la sobrevida a largo plazo.

## Seguimiento

Existen diferentes esquemas de seguimiento, clasificados en livianos o pesados, dependiendo de la frecuencia de los controles y de la cantidad de exámenes y procedimientos solicitados. El objetivo es detectar tempranamente los casos de recurrencia tumoral.

- El seguimiento debe comprender un período de 5 años hasta el alta oncológica.
- Si no hubo estudio colonoscópico completo en el pre operatorio, este debe hacerse con colonoscopia a los 3 meses de intervenido el paciente.
- El CEA pre operatorio elevado es un índice útil para detectar casos de recurrencia en tumores que lo producen, con determinaciones seriadas de este antígeno.
- La frecuencia de controles es controversial pero, parece que controles cada 3 meses los dos primeros años y una vez al año en los tres siguientes, son adecuados. Lo anterior puede variar en pacientes operados en etapas tempranas que no necesitaron de terapia adyuvante.
- Los métodos de estudio por imágenes pueden ser de utilidad en el diagnóstico de recurrencias o de progresión tumoral. TAC de abdomen y pelvis y RM de hígado y pelvis, son los más solicitados y pueden identificar aquellos pacientes con necesidad de terapias combinadas. El Pet scan es una herramienta actual para el seguimiento de estos pacientes.

## Referencias

1. Okada T, Tanaka K, Kawachi H, et al. International collaboration between Japan and Chile to improve detection rates in colorectal cancer screening. *Cancer* 2016; 122: 71-7.
2. American Joint Committee on Cancer: Colon and Rectum. En *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010 págs 143-64.
3. Taylor F, Quirke P, Heald R, et al. Preoperative high-resolution magnetic resonance imaging can identify good prognosis stage I, II, and III rectal cancer best manager by surgery alone: a prospective, multicenter, European study. *Ann Surg* 2011; 253: 711-9.
4. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al. Preoperative *versus* postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Eng J Med* 2004; 351: 1731-40.
5. Heald RJ, Ryall RD. Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet* 1986; 1: 1479-82.

6. Kapiteijn E, Marijnen C, Nagtegaal I, et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for respectable rectal cancer. *N Engl J Med* 2001; 345: 638-46.
7. Erlandsson J, Holm T, Pettersson D, et al. Optimal fractionation of preoperative radiotherapy and timing to surgery for rectal cancer (Stockholm III): a multicentre, randomized, non-blinded, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2017; 18: 336-46.
8. Tjandra J, Kilkeny J, Buie W, et al. Practice parameters for the management of rectal cancer (Revised). *Dis Colon Rectum* 2005; 48: 411-23.
9. Habr-Gama A, Sabbaga J, Gama-Rodrigues J, et al. Watch and wait approach following extended neoadjuvant chemoradiation for distal rectal cancer: are we getting closer to anal cancer management? *Dis Colon Rectum* 2013; 56: 1109-17.
10. Huang X, Lv B, Zhang S, Meng L. Preoperative colonic stents *versus* emergency surgery for acute left-sided malignant colonic obstruction: a meta-analysis. *J Gastrointest Surg* 2014; 18: 584-91.

---

# DIVERTICULOSIS Y DIVERTICULITIS

---

*Dra. María Paula Vial Cerda*

## **Introducción**

La enfermedad diverticular (ED) del colon es una de las patologías gastrointestinales más importantes en términos de gastos en salud en países occidentales. La incidencia exacta es desconocida, pero corresponde a una enfermedad endémica en la población mayor de países desarrollados. Tiene una alta prevalencia y es una causa frecuente de consultas de emergencia en gastroenterología.

Los divertículos corresponden a protrusiones saculares de la mucosa a través de la pared muscular del colon que contienen sólo mucosa y submucosa cubiertas de serosa, siendo realmente pseudodivertículos (falsos divertículos). Estos ocurren en las áreas débiles de la pared intestinal donde pueden penetrar los vasos sanguíneos.

La ED describe cualquier cuadro que se origina como consecuencia de tener divertículos.

Es importante tener en consideración que el tratamiento y manejo actual de la enfermedad diverticular se basa aún en teorías o estudios realizados décadas atrás. Estudios recientes han cuestionado muchos de estos dogmas lo que nos ha permitido replantear nuestro enfrentamiento actual.

## ***Definiciones utilizadas***

- Diverticulosis: corresponde a la presencia de divertículos en el colon.
- Enfermedad diverticular: Se utiliza para englobar la diverticulosis sintomática secundaria a sangrado diverticular, diverticulitis, colitis segmentaria asociada a divertículos y a la enfermedad diverticular sintomática no complicada.
- Diverticulitis: es la inflamación de un divertículo. El término diverticulitis complicada se refiere a la perforación libre, la formación de abscesos, fístulas u obstrucciones secundarias al proceso inflamatorio diverticular.
- Sangrado diverticular.
- Colitis segmentaria asociada a divertículos: inflamación de la mucosa interdiverticular, sin comprometer el orificio diverticular.
- Enfermedad diverticular sintomática no complicada: dolor abdominal persistente atribuido a los divertículos en ausencia de colitis macroscópica o diverticulitis.

## **Epidemiología**

La prevalencia de la diverticulosis de colon es desconocida. Sin embargo, es claro que aumenta con la edad, estimándose en menos de 5% en sujetos menores de 40 años, 30% a los 60 años y alcanza hasta 65% de la población a los 80 años. La distribución entre hombres y mujeres es similar, con una pequeña preponderancia del sexo femenino. Esta distribución genérica varía con la edad, siendo más frecuente en hombres bajo 50 años, con una leve preponderancia femenina entre 50 a 70 años y más marcada sobre los 70 años de edad.

Existen variaciones geográficas tanto en la prevalencia como en el “pattern” de la diverticulosis. Las naciones occidentales tienen una prevalencia que va de 5 al 45% dependiendo del método diagnóstico y edad de la población. La ED en estos países es principalmente de colon izquierdo. La prevalencia en Asia es de 13 a 25%, siendo mayor en el colon derecho. Japón luego de adoptar un estilo de vida occidental ha presentado un incremento en la prevalencia de la ED en el colon derecho, el cual es similar al incremento de la incidencia de la ED de colon izquierdo en los países occidentales.

## Factores de riesgo

Existen factores de riesgo genéticos, ambientales y del estilo de vida. Algunos estudios han sugerido que factores genéticos podrían contribuir al desarrollo y evolución de la diverticulosis. Un estudio demostró que el riesgo de ED era de 2,92 para los hermanos, comparado con la población general. Gemelos homocigotos presentarían un riesgo de 14,5 comparado con 5 en dicigotos.

La fibra en la dieta y una dieta vegetariana puede reducir la incidencia de la ED sintomática al disminuir la inflamación intestinal, alterando la microbiota intestinal. El riesgo de ED se incrementaría con dietas bajas en fibra y altas en grasas y carnes rojas.

La actividad física vigorosa, pareciera reducir el riesgo de diverticulitis y sangrado diverticular. Por otra parte la obesidad, el tabaco y algunos fármacos como los AINEs, esteroides y opioides se han asociado con un incremento en el riesgo de diverticulitis y sangrado diverticular.

## Diverticulosis

La ED es el resultado de una compleja interacción entre factores dietéticos, genéticos y de motilidad intestinal, que llevan a un aumento de la presión intraluminal y a cambios en la resistencia en algunas zonas de la pared colónica.

En los divertículos la mucosa y submucosa se hernian a través de la capa muscular y en su formación detallaremos algunos aspectos morfológicos. Existen cuatro puntos bien definidos alrededor de la circunferencia del intestino, donde los vasos rectos penetran la capa muscular circular, ellos ingresan a la pared de cada lado del borde de la tenia mesentérica y en las 2 tenias antimesentéricas. No hay formación de divertículos distalmente a la unión recto-sigmoidea por debajo de la cual la tenia coalesce para formar una capa muscular longitudinal. Al penetrar en la pared intestinal, los vasos rectos crean áreas de debilidad en dicha pared, a través de las cuales pueden herniarse porciones de la mucosa y submucosa colónicas (cubiertas de serosa).

En la formación de estos divertículos participan también cambios estructurales de la pared del colon sigmoideos y otros segmentos del intestino, los que generan una disminución de la resistencia de la pared frente a la presión intraluminal.

La segmentación colónica ocurre como resultado de un aumento de la presión intracolónica en ciertas áreas del colon. Dicha segmentación representa fuertes con-

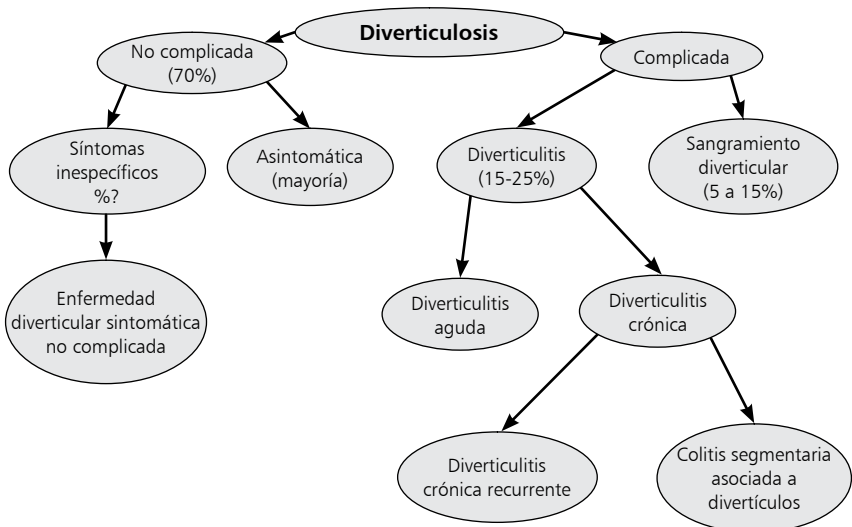
tracciones musculares de la pared que sirven para hacer avanzar el contenido luminal o detener el pasaje del material. En la diverticulosis, la segmentación está exagerada, provocando oclusión de ambos “extremos” de las cámaras, produciendo altas presiones dentro de las mismas. Lo que favorecería la herniación de la mucosa. Se ha observado además, un incremento de la actividad colinérgica en células musculares, asociado a una disminución en la acción inhibitoria. Esto llevaría a una motilidad anormal y a una contractilidad colónica excesiva.

Estudios asocian a la anormalidad en la motilidad colónica un rol a la inflamación, a los cambios en el microbioma e hipersensibilidad visceral como potenciales factores etiológicos en la ED y sus complicaciones.

### ***Manifestaciones clínicas de la diverticulosis***

La literatura actual contiene muchos términos de significado incierto; considerando lo publicado hasta el momento e intentando simplificar el espectro clínico de la enfermedad realizamos el siguiente esquema.

El espectro clínico de esta enfermedad se podría dividir en dos grandes grupos:



La diverticulosis no complicada es usualmente un hallazgo incidental. La mayoría de estos pacientes se mantienen asintomáticos. Sólo un pequeño porcentaje de ellos presentan síntomas inespecíficos como malestar abdominal, flatulencia y defecación irregular. Sin embargo, no está claro si estos síntomas son atribuibles a la diverticulosis o a un síndrome de intestino irritable. Este subgrupo es definido en algunos artículos como enfermedad diverticular sintomática no complicada.

La diverticulosis complicada comprendería el cuadro de diverticulitis y el sangrado diverticular.

La diverticulitis, que se describe a continuación, puede ser aguda o crónica. En su forma crónica los pacientes pueden tener crisis recurrentes de bajo grado o una diverticulitis manifiesta. Un pequeño subgrupo de pacientes pueden presentar una colitis segmentaria asociada a divertículos, llamado “colitis diverticular”, que corresponde a un cuadro de colitis segmentaria que compromete principalmente el colon sigmoideas. Las características endoscópicas e histológicas van desde un cuadro inflamatorio leve hasta un cuadro inflamatorio crónico florido que asemeja una enfermedad inflamatoria intestinal.

## **Diverticulitis**

Este término representa un espectro de los cambios inflamatorios que van desde una inflamación local subclínica hasta una peritonitis generalizada con perforación libre. El mecanismo de aparición de la diverticulitis se debería a una perforación de un divertículo, ya sea microscópica o macroscópica. El antiguo concepto de obstrucción luminal probablemente represente un hecho raro. Se piensa que el evento primario sería la erosión de la pared diverticular por el aumento de la presión intraluminal o las partículas espesadas de alimentos con la inflamación y necrosis focal resultante, llevando a la perforación (micro/macro). La manifestación clínica de la perforación depende del tamaño de la misma y de la respuesta del organismo. Perforaciones pequeñas menores pueden quedar contenidas por grasa pericólica y del mesenterio, formando pequeños abscesos. Perforaciones mayores llevan a la formación de abscesos que pueden formar grandes masas inflamatorias pudiendo extenderse hacia otros órganos formando fistulas. La perforación libre asociada a peritonitis difusa es una complicación grave infrecuente.

La diverticulitis simple corresponde al 75% de los casos, y la diverticulitis complicada al 25% restante (absceso, fistula o perforación).

El diagnóstico de diverticulitis se basa en la sospecha clínica, la cual se confirma con estudios de imágenes.

La mayoría de los pacientes presentan dolor en el cuadrante inferior izquierdo. El dolor a la descompresión implica un cierto grado de compromiso peritoneal. La fiebre y la leucocitosis son hallazgos importantes, pero inespecíficos.

Desde un punto de vista diagnóstico, una tomografía axial computada (TAC) es mejor que una ecotomografía. La diverticulitis a menudo es considerada como un trastorno predominantemente extraluminal. La TAC ofrece el beneficio de evaluar tanto el intestino como el mesenterio con una sensibilidad de 97% y una especificidad de 100%, con valores predictivos positivo y negativo de 100 y 98%, respectivamente. En centros con alta experiencia en ultrasonido abdominal, se han reportado sensibilidades de 85 a 98% y especificidad de 80 a 98%.

El uso de endoscopia (procto sigmoidoscopia/sigmoidoscopia flexible) con la insuflación inherente de aire está relativamente contraindicado en el episodio agudo porque aumenta las posibilidades de perforación.

## Tratamiento

### *Manejo médico*

La mayoría de los pacientes que cursan una diverticulitis aguda pueden recibir tratamiento médico en forma ambulatoria.

Los pacientes que debieran ser hospitalizados son:

- 1) Diverticulitis complicada por TAC de abdomen y pelvis (perforación, absceso, obstrucción y fistula).
- 2) Pacientes con una o más de las siguientes características:
  - Inmunosupresión.
  - Sepsis.
  - Fiebre alta.
  - Leucocitosis significativa.
  - Dolor abdominal severo.
  - Edad avanzada.
  - Comorbilidad significativa.
  - Intolerancia a la ingesta oral.
  - Falla tratamiento ambulatorio.

### *Tratamiento médico hospitalizado*

- Reposo intestinal.
- Antibióticos ev (cobertura contra gram negativos y anaerobios). Se recomienda la asociación de metronidazol con cefalosporina de tercera generación (ceftriaxona 1 a 2 g al día, o cefotaxima 1 a 2 g cada 6 h) o con fluoroquinolona (ciprofloxacino 400 mg ev cada 12 h o levofloxacino 500 mg ev día).

Si el cuadro mejora en 48 h, comenzar con una dieta baja en residuos en el período agudo. Se puede pasar los antibióticos a la vía oral si el paciente permanece sin fiebre durante 24-48 h y disminuyendo el recuento leucocitario. Frente a una buena respuesta clínica se mantiene el tratamiento antibiótico oral por 10 a 14 días. Si no hay mejoría debe sospecharse e investigarse la presencia de un flegmón o una colección (absceso).

### *Tratamiento médico en no hospitalizado*

#### *Dieta*

Actualmente no existe evidencia para restringir la dieta en un paciente con diverticulitis aguda no complicada. Se sugiere dieta liviana para evaluar tolerancia inicialmente.

#### *Antibióticos*

Su uso en pacientes con diverticulitis no complicada se basa en estudios retrospectivos y opinión de expertos. Hasta el momento se ha sugerido utilizar antibióticos durante 7-10 días, dependiendo de la resolución de los síntomas. La selección del antibiótico se basa en las bacterias habituales que son principalmente las Gram negativos y anaerobios. Alternativas terapéuticas: Amoxicilina+ácido clavulánico o



Quinolona+metronidazol. En pacientes intolerantes al metronidazol se podría utilizar moxifloxacino.

Luego de iniciar el tratamiento, si no se observan mejoría en 48–72 h, se sugiere reevaluar la situación y eventualmente realizar TAC de abdomen para descartar complicaciones.

En la actualidad han surgido cuestionamientos en torno al uso de antibióticos en pacientes con diverticulitis aguda no complicada. En el año 2015, la Asociación Americana de Gastroenterología publicó una guía de manejo en los pacientes con diverticulitis aguda, en la que plantean que los antibióticos, en el subgrupo de pacientes con diverticulitis aguda no complicada, debieran ser usados en forma selectiva y no en forma rutinaria. Este planteamiento se basa en dos estudios clínicos multicéntricos; el primero de Suecia que incluyó a 669 pacientes y el segundo es holandés con 528 pacientes; en ambos no se observaron diferencias estadísticas en la tasa de complicaciones y recurrencia de la diverticulitis en el grupo tratado con antibióticos *versus* el grupo tratado sin antibióticos. Considerando que no existe evidencia de alta calidad que avale el uso de antibióticos en este grupo y que el mecanismo fisiopatológico pareciera ser más bien un proceso inflamatorio y no una infección bacteriana aguda, la Asociación Americana de Gastroenterología apoya el uso de antibióticos en casos seleccionados.

Actualmente varios sistemas de salud de Europa plantean no recomendar en forma rutinaria el uso de antibióticos en pacientes con diverticulitis aguda no complicada. Siguiendo esta misma línea de pensamiento, recientemente se publicó, en el *British Journal of Surgery*, un estudio que incluyó a 528 pacientes con diverticulitis aguda no complicada, cuyos resultados no demostraron diferencias en el tiempo promedio de recuperación ni en la tasa de complicaciones, recurrencias o mortalidad de los pacientes tratados con y sin antibióticos.

Considerando toda la evidencia que existe hasta el momento parece razonable tratar sin antibióticos a un subgrupo seleccionado de pacientes con diverticulitis aguda no complicada que clínicamente cursan una diverticulitis leve no asociada a comorbilidad significativa y que tiene acceso a un seguimiento médico estrecho.

### ***Manejo post cuadro agudo***

Luego de finalizado el tratamiento se debe tener en consideración.

#### *Dieta*

Actualmente se sugiere continuar con una dieta alta en fibra, a pesar que no existen estudios que demuestren que esta dieta reduce el riesgo de diverticulitis aguda recurrente.

No existe evidencia que la ingesta de semillas, maní y choclo desencadene un cuadro diverticular agudo, razón por la cual no se recomienda la suspensión de estos.

#### *Colonoscopia*

Efectuar una colonoscopia luego de que el cuadro de diverticulitis esté resuelto (6 a 8 semanas) en candidatos apropiados para descartar cáncer de colon. Esto se sugiere a quienes no se les ha realizado una colonoscopia reciente de buena calidad.

La sugerencia se sustenta en evidencia de baja calidad. Por esta razón, es importante que al tomar la decisión de solicitar la colonoscopia se analice la existencia de comorbilidad del paciente, la persistencia de sintomatología digestiva, el tener realizada una colonoscopia y la opinión del paciente.

### *Colectomía*

Se sugiere no realizar colectomía electiva luego de un primer episodio de diverticulitis aguda no complicada. Las tasas de recurrencia de diverticulitis parecieran ser mayores en pacientes jóvenes y los riesgos quirúrgicos más bajos. Pero la evidencia actual no sustenta esta conducta en pacientes con diverticulitis aguda no complicada.

### *Mesalazina y Rifaximina*

La evidencia actual no ha demostrado utilidad en reducir la recurrencia de diverticulitis, resolución del dolor o necesidad de cirugía con el uso de mesalazina o rifaximina luego de un primer episodio de diverticulitis.

### *Probióticos*

Existen algunos pequeños estudios en los cuales se sugiere una reducción en la recurrencia de la diverticulitis al utilizar probióticos; sin embargo, esta evidencia es de baja calidad, razón por la cual no se plantea el uso habitual de estos hasta que exista mayor evidencia de sus beneficios.

De los pacientes con diverticulitis no complicada, 70 a 100% presentan una buena respuesta al tratamiento médico. Luego del primer cuadro de diverticulitis, aproximadamente 30 a 40% de los pacientes se mantendrán asintomáticos; 30 a 40% presentará dolor abdominal sin evidencias de diverticulitis y 30% de los individuos presentarán un segundo episodio.

Dado que la enfermedad diverticular ha sido considerada como un desorden episódico o agudo, es poco lo que se conoce de cómo manejar sus manifestaciones crónicas. Teniendo en consideración el posible rol de la inflamación y de la microbiota intestinal en la patogénesis de la enfermedad; estudios recientes se han focalizado en el uso de agentes 5-ASA, antibióticos y probióticos en el manejo y prevención de la enfermedad diverticular crónica. Pero se debe tener en consideración que los resultados provienen de estudios heterogéneos y de calidad subóptima.

## **Manejo quirúrgico de la diverticulitis**

La intervención quirúrgica de urgencia es ineludible en caso de surgir alguna de las siguientes complicaciones:

1. Perforación libre con peritonitis generalizada.
2. Obstrucción intestinal.
3. Absceso que no es posible de drenar por vía percutánea.
4. Fístulas.
5. Deterioro clínico o ausencia de mejoría ante el manejo conservador.

La decisión y los tiempos considerados para realizar una cirugía electiva en pacientes con ED no complicada está en constante evolución. A medida que conoce y comprende mejor la historia natural de la diverticulitis, se ha cuestionado la decisión de realizar una resección quirúrgica luego de dos episodios de diverticulitis no complicada.

Con la evidencia que ha surgido en los últimos años ya no es mandatorio operar a pacientes jóvenes con dos o más episodios de diverticulitis no complicada dado que no se ha demostrado que en menores de 50 años, tratados por diverticulitis aguda, tengan mayor riesgo de complicaciones o de recurrencia.

La decisión quirúrgica debe ser individualizada y considerar la edad, comorbilidad del paciente y la frecuencia y severidad de los episodios de diverticulitis no complicada.

## Referencias

1. Murphy T, Hunt R, Fried M, Krabshuis J. Enfermedad diverticular. Practice Guidelines. WGO. [www.worldgastroenterology.org/assets/downloads/es/pdf/guidelines/enfermedad\\_diverticular.pdf](http://www.worldgastroenterology.org/assets/downloads/es/pdf/guidelines/enfermedad_diverticular.pdf)
2. Chabok A, Phlman L, Hjern F, et al. Randomized clinical trial of antibiotics in acute uncomplicated diverticulitis. *Br J Surg* 2012; 99: 532-9.
3. Margolin D. Timing of elective surgery for diverticular disease. *Clin Colon Rectal Surg* 2009; 22: 169-72.
4. Andersen J, Bundgaard L, Elbron H, et al. Danish national guidelines for treatment of diverticular disease. *Dan Med J* 2012; 59: C4453.
5. Strate L, Modi R, Cohen E, Spieguel B. Diverticular disease as a chronic illness: evolving epidemiologic and clinical insights. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1486-93.
6. Stam M, Draaisma W, van de Wall B, et al. An unrestricted diet for uncomplicated diverticulitis is safe: results of a prospective diverticulitis diet study. *Colorectal Dis* 2017; 19: 372-7.
7. Peery A, Stollman N. Antibiotics for acute uncomplicated diverticulitis: time for a paradigm change? *Gastroenterology* 2015; 149: 1650-1.
8. Feingold D, Steele S, Le S, et al. Practice parameters for the treatment of sigmoid diverticulitis. *Dis Colon Rectum* 2014; 57: 284-94.
9. Strate L, Peery A, Neumann I. American Gastroenterological Association Institute Technical Review on the management of acute diverticulitis. *Gastroenterology* 2015; 149: 1950-76.
10. Daniels L, Ünlü C, de Korte N, et al. Randomized clinical trial of observational *versus* antibiotic treatment for a first episode of CT-proven uncomplicated acute diverticulitis. *Br J Surg* 2017; 104: 52-61.

# CIRUGÍA BARIÁTRICA Y METABÓLICA

*Dr. Fernando Maluenda Gatica*

La Cirugía bariátrica (CB) define al conjunto de intervenciones quirúrgicas diseñadas para producir pérdidas de peso efectivas y duraderas en el tiempo. La cirugía metabólica (CM) no es más que la modificación quirúrgica del tracto gastrointestinal, muy similar a las modificaciones de la CB, que logra un mejor control glicémico y reducción del riesgo cardiovascular en pacientes portadores de diabetes mellitus 2 (DM2), que el obtenido a través de tratamiento médico y modificación del estilo de vida.

## Indicaciones

Las indicaciones actuales, según las guías clínicas del año 2013 de la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos, Sociedad de Obesidad y de la Sociedad Americana de Cirugía Metabólica y Bariátrica, proporcionan una actualización de las recomendaciones del panel de consenso del National Institute of Health de los EE. UU., que datan de 1991. En los conceptos actuales tiene indicación de ser tratados quirúrgicamente los pacientes portadores de índice de masa corporal (IMC) > de 40 kg/m<sup>2</sup>, sin comorbilidades y los pacientes portadores de IMC > de 35 kg/m<sup>2</sup>, pero con una o más enfermedades asociadas a la obesidad, como: DM2, hipertensión arterial, hiperglicemia, apnea obstructiva del sueño, síndrome de obesidad-hipoventilación, síndrome de Pickwick, esteatosis hepática, esteatohepatitis no alcohólica, *pseudotumor cerebri*, enfermedad por reflujo gastroesofágico, asma, insuficiencia venosa, incontinencia urinaria de esfuerzo, artritis invalidante o considerable deterioro de la calidad de vida.

Existe clara evidencia que la CB y la CM no sólo son efectivas para tratar la obesidad y la DM2, sino que además, son costo-efectiva, o sea, los beneficios para la salud se alcanzan a un precio relativamente aceptable. La Federación Internacional de DM2, en una reciente declaración recomienda el tratamiento quirúrgico para personas con DM2 asociada a obesidad (IMC  $\geq$  35 kg/m<sup>2</sup>) e indica considerarla como una opción, en pacientes con IMC entre 30 a 35 kg/m<sup>2</sup>, con Hb glicosilada de 7,5%, a pesar de estar tratados con la óptima terapia convencional, especialmente si el peso está aumentando o existen comorbilidades que no logran ser controladas con la terapia estándar.

Una revisión Cochrane del año 2009 concluyó que la CB produce mayor pérdida de peso que el tratamiento convencional en obesidad clase I (IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>) y en obesidad severa, acompañado por mejorías en las comorbilidades como DM2, hipertensión arterial y en la calidad de vida. Hasta hace muy poco, el rango de edad para indicar CB era de 18 a 65 años, sin embargo, datos recientes muestran que los adolescentes y los pacientes de 70 años también pueden beneficiarse de este tratamiento, sin aumentar los riesgos, aplicándolo en población bien seleccionada.

## **Contraindicaciones**

Las contraindicaciones específicas para realizar CB están muy acotadas: alcoholismo, abuso de drogas (activos) y la presencia de patología psiquiátrica no controlada o compensada. También se considera una contraindicación muy relevante cuando el paciente no es capaz de comprender el procedimiento, sus riesgos, sus beneficios, la evolución esperada, ni será capaz de emprender los cambios necesarios en el estilo de vida que se requieren para el éxito de la intervención.

## **Frecuencia**

En el año 2008 se realizaron aproximadamente 350.000 operaciones bariátricas en el mundo, alrededor de 30.000 en sudamérica, siendo Brasil el responsable de alrededor de 80% de las del continente. Según la Sociedad Chilena de Cirugía Bariátrica y Metabólica, se estima que en el año 2016 se efectuaron unas 7.100 intervenciones quirúrgicas para la obesidad, de ellas 68% fueron GM y 25% de *bypass* gástrico. En nuestro país existen 20 centros que operan más de 100 pacientes por año.

## **Evaluación preoperatoria**

La evaluación del paciente candidato a CB involucra a múltiples disciplinas. Tiene por objeto diagnosticar cuál es el estado fisiológico del paciente, identificar objetivamente la presencia de factores que lo convierten en candidato a ser tratado quirúrgicamente y pesquisar comorbilidades relevantes que deban ser manejadas para optimizar los resultados.

Las evaluaciones iniciales son efectuadas por el cirujano bariátrico y el médico nutriólogo; la psicológica es requisito fundamental exigido en EE. UU. por compañías aseguradoras y por los centros de excelencia, igualmente se ha adoptado hace tiempo en nuestro país. La evaluación por kinesiólogo tiene por objeto evaluar la condición física y composición corporal, medida por bioimpedanciometría, con el objetivo de entrenar y rehabilitar en forma personalizada al paciente en el postoperatorio.

Un tema importante de las evaluaciones iniciales son la coordinación de estas mismas, labor que cumple una enfermera coordinadora, junto con la entrega de información al paciente, explicarle potenciales riesgos y beneficios y decidir siempre sobre la base de una recomendación terapéutica multidisciplinaria.

## **Rol de la endoscopia en la evaluación preoperatoria**

La endoscopia digestiva alta forma parte de la evaluación estándar del paciente candidato a CB. Existen guías clínicas que lo consideran relevante sólo en el paciente portador de síntomas como pirosis y regurgitación, disfagia y/o dispepsia. Sin embargo, múltiples estudios han demostrado que efectuar una endoscopia preoperatoria ha

identificado diferentes patologías en población obesa asintomática, incluyendo hernia hiatal, esofagitis, úlceras pépticas y tumores. A raíz de estos hallazgos, algunas veces se debe modificar el plan quirúrgico. Aunque lo más frecuente es que sólo se deba retrasar la operación hasta clarificar el diagnóstico. En Chile, dada la alta prevalencia del cáncer gástrico, se debe solicitar siempre una endoscopia alta previa a la CB y con búsqueda de *Helicobacter pylori*.

### **Rol de la endoscopia en el intraoperatorio**

Puede realizarse con fines diagnósticos tanto como terapéuticos. Permite visualizar las líneas de sutura y detectar filtraciones en forma directa o a través del test de insuflar aire con el endoscopio y sumergirlo en solución salina desde el campo laparoscópico. Tendría mayor sensibilidad para detectar filtraciones que la infusión de solución salina con azul de metileno, instilada a través de una sonda nasogástrica. Sangrado de las líneas de sutura ocurren en 1-4%. Cuando ocurren en una línea de sutura mecánica o de una anastomosis al alcance de la endoscopia, se puede detener el sangrado mediante la inyección de hemostáticos o la aplicación de clips. Independiente de ello puede guiar al cirujano para realizar hemostasia por sutura de refuerzo por vía laparoscópica en el sitio exacto.

También es posible el uso del endoscopio como calibrador del diámetro de una gastrectomía en manga. Habitualmente se calibra con una sonda 32-38 French. El uso del endoscopio en esta maniobra reduciría el riesgo potencial de lesión de esófago por la visualización directa durante la introducción del endoscopio.

### **Rol de la endoscopia en el postoperatorio**

Está indicada ante la aparición de síntomas gastrointestinales en pacientes sometidos a cirugía bariátrica y ante la aparición de complicaciones. La etiología de estas últimas es multifactorial como tensión de la anastomosis, isquemia tisular focal, defectos técnicos y falta de adaptación a la conducta alimentaria y nuevo estilo de vida recomendado.

Las complicaciones son:

- *Úlcera marginal*: Habitualmente se manifiesta como dolor epigástrico persistente y suelen desaparecer en el curso de algunas semanas con el uso de altas dosis de inhibidores de la bomba de protones y protectores de mucosa como el sucralfato. Muy esporádicamente se debe llegar a la corrección quirúrgica.
- *Estenosis*: Se presenta como disfagia, náuseas y vómitos que persisten después del mes de la operación. Más frecuente después de *bypass* gástrico que de gastrectomía en manga, quizás porque esta última se realiza siempre sobre una sonda de calibración y no en el *bypass*. Acá cumple un rol la endoscopia terapéutica prefiriéndose la dilatación endoscópica con balón. La prótesis es un recurso, pero rara vez se llegará a usar por estenosis en *bypass*. Las mismas consideraciones rigen para la estenosis postgastrectomía en manga.

- **Filtración:** Es la complicación más grave después de *bypass* gástrico o gastrectomía en manga que se presenta entre los 8 a 15 días postoperatorios. Lo esencial en el tratamiento es drenar la colección e iniciar nutrición enteral, distal a la filtración, a través de sonda enteral o de yeyunostomía. La nutrición parenteral es otra opción, pero menos preferida. Las alternativas terapéuticas son varias: colocación de hemoclips, clips transmurales previa electrocoagulación endoscópica para reavivar bordes y por último la instalación de prótesis endoscópicas cubiertas o semicubiertas que tienen por objeto desviar el flujo enteral y permitir la cicatrización en un período de 6 a 8 semanas.

## ***Bypass gástrico***

En 1966, Mason describe el primer *bypass* gástrico desarrollado para producir baja de peso, distinto al conocido actualmente, (consistía en una gastrectomía horizontal asociada a una gastroyeyuno anastomosis simple). Posteriormente en 1977, Alder y Terry correlacionaron el largo del remanente gástrico con la pérdida de peso. En el mismo año, Alden propuso solamente engrapar el estómago, en forma horizontal, con el fin de disminuir la posibilidad de filtración y Griffen introduce la configuración en *Y de Roux* para eliminar el reflujo biliar. En 1994, Wittgrove y Clark, describen los primeros pacientes operados de *bypass* gástrico por vía laparoscópica.

El *bypass* gástrico es considerado mundialmente como el tratamiento quirúrgico estándar para la obesidad por la gran cantidad de información que existe sobre esta operación y los buenos resultados reportados a muy largo plazo, en pacientes portadores de obesidad mórbida.

## ***Técnica***

Consiste en la creación de un pequeño reservorio gástrico a expensas de la curvatura menor, de no más de 30 ml de capacidad, asociado a una gastroyeyuno anastomosis a un asa defuncionalizada en *Y de Roux*. El estómago distal permanece *in situ* y queda excluido del tránsito alimentario (Figura 1). En esta cirugía han sido tres los aspectos técnicos de especial controversia: el tamaño de la bolsa gástrica, el diámetro de la anastomosis entre el estómago y el yeyuno y el largo del asa defuncionalizada.

El tamaño de la bolsa gástrica resulta difícil de medir con certeza, pues si se lo efectúa en el período perioperatorio inmediato (la clásica radiografía contrastada del postoperatorio) está distorsionada por el proceso inflamatorio cicatricial. Se ha encontrado una correlación negativa entre el tamaño de la bolsa y la pérdida de peso a los 6 y 12 meses, después de medir radiografías contrastadas en 2 planos. La recomendación actualmente es dejar una bolsa gástrica pequeña, menor de 20 ml y que excluya al fondo gástrico.

El tamaño de la anastomosis gastroyeyunal se puede precisar con relativa certeza cuando se utiliza sutura mecánica circular. La mayoría de los autores propone un diámetro menor de 15 mm, pero mayor de 10 mm, que es el tamaño límite bajo el cual aparece disfga. Si la sutura es manual, se recomienda la utilización de una sonda gástrica a manera de tutor 45 Fr o menor, que dejaría un diámetro de menos de 15 mm.



**Figura 1.** *Bypass gástrico* (Con permiso del Editor). *Obesidad y Cirugía Bariátrica*. Editorial Mediterráneo Ltda., 2012.

El largo del asa alimentaria habitual va entre 75 y 150 cm. En un estudio prospectivo se comparó la anastomosis en asa larga (100 cm) con la de asa corta (40 cm). La baja de peso fue mayor en pacientes con anastomosis en asa larga, sin embargo, existe mayor proporción de déficit nutricional. Por otra parte, en un seguimiento a 11 años, de pacientes con ambas asas no hubo diferencias a largo plazo. Un asa mayor de 150 cm sería recomendable sólo para pacientes sometidos a una reoperación por reganancia de peso, en el seguimiento a largo plazo.

### **Complicaciones**

El desarrollo tecnológico asociado a la experiencia en cirugía mínimamente invasiva de los últimos 20 años, ha permitido que prácticamente toda la CB sea desarrollada por vía laparoscópica, incluido el *bypass* gástrico. La conversión a cirugía abierta, sin embargo, existe y está reportada entre 0 a 5,7%.

La complicación más frecuente (0,6 a 4,4%) y temida es la filtración de anastomosis, por el riesgo de mortalidad que conlleva. El sangrado postoperatorio es otra complicación y puede expresarse como hemoperitoneo o como hemorragia digestiva proveniente de sangrado a nivel de alguna de las anastomosis, se reporta en 0,6 a 3,7%. Todos los pacientes obesos tienen un riesgo aumentado de fenómenos tromboembólicos (0,34%) y es la principal causa de mortalidad en la CB. Por último, la obstrucción intestinal precoz se presenta entre 0,4 a 5,5% y tiene múltiples causas,



fundamentalmente por la creación de nuevos espacios mesentéricos que ofrecen la posibilidad de desarrollar hernias internas. La obstrucción intestinal a largo plazo tiene una frecuencia aproximada de 5%, riesgo del que están exentos los sometidos a gastrectomía vertical o banda gástrica.

### **Mortalidad**

La primera revisión sistemática que aborda 85.048 pacientes, reporta una mortalidad de 0,41% en *bypass* abierto y 0,6% en el laparoscópico. En Chile, en el año 2006, se reportó una mortalidad global de 0,3% para *bypass*, la mayoría de ellos por vía abierta. Un estudio reciente reporta una mortalidad (a partir de 2005) de 0,09 y 0,12% en *bypass* gástricos vía laparoscópica y vía abierta, respectivamente.

### **Resultados**

El objetivo final de la CB es producir baja de peso y se mide como el porcentaje de peso perdido. Se considera exitoso un tratamiento quirúrgico si produce al menos 50% de pérdida del exceso (PEP) medido al año. De todos los pacientes sometidos a CB en el mundo, alrededor de 20% no consigue bajar el 50% de su exceso.

En estudio retrospectivo de 9.949 pacientes con *bypass* gástrico, seguidos en promedio por 7,1 años, *versus* obesos no operados, se encontró que la mortalidad global se redujo en 40% en el grupo de *bypass* gástrico y disminuyó específicamente la mortalidad por enfermedad coronaria, diabetes mellitus y cáncer; sin embargo, se observó una mayor frecuencia de muerte por suicidios en la población operada.

En reporte de 22.094 pacientes se encontró 68,2% de PEP; 83,7% de resolución de la diabetes, 67,5% de resolución de la hipertensión y 96,9% de mejoría de la dislipidemia. En nuestro medio, en 232 pacientes seguidos a un año, el IMC disminuyó de 44 a 29,3 kg/m<sup>2</sup>; glicemia e insulinoresistencia disminuyeron significativamente a partir del 3<sup>er</sup> mes de la cirugía; la diabetes se controló en 97% de esos casos, la presión arterial se normalizó en 53% de los hipertensos y se corrigió la dislipidemia en 88% de los pacientes.

### **Gastrectomía en manga (GM)**

La GM (Figura 2) fue originalmente desarrollada como una primera etapa de un tratamiento bariátrico definitivo, con la intención de disminuir los riesgos de la intervención quirúrgica definitiva (como un *bypass* o un switch duodenal) en población obesa de alto riesgo, por sus comorbilidades o por ser pacientes superobesos.

El principal mecanismo de acción de la GM es la limitante al volumen de ingesta, y el segundo importante, que potencia al anterior, está dado por la disminución de grelina que provoca esta técnica. La grelina, hormona orexígena, es primariamente producida y liberada por las células oxínticas del estómago y participa del complejo entero-hipotalámico, que regula la ingesta de alimentos. Siendo el fondo gástrico el principal sitio de producción de esta hormona (también se secreta en el duodeno, íleon, ciego y colon), se ha observado una marcada disminución de sus post GM, a partir del postoperatorio inmediato y mantenida a 3 y 6 meses. Se le atribuye un



**Figura 2.** Gastrectomía Vertical (Con permiso del Editor). *Obesidad y Cirugía Bariátrica*. Editorial Mediterráneo Ltda., 2012.

importante rol en el mecanismo de acción de esta técnica, sumado a la restricción por la disminución del remanente gástrico.

### ***Técnica***

La GM deja un estómago tubular a expensas de la curvatura menor, se extirpa alrededor de 85 a 90% del estómago y no necesita la creación de anastomosis de ningún tipo. A pesar que la extensión de la resección gástrica es amplia, el desarrollo de instrumental de sutura mecánica y de selladores vasculares, ha permitido que esta técnica se realice por vía laparoscópica en forma expedita.

Para los pacientes que cursan su período postoperatorio sin eventos adversos, la hospitalización dura habitualmente 48 horas.

### ***Resultados***

Los resultados al año, medidos como PEP, son bastante satisfactorios, logrando entre 59 y 86% y a los 2 años fluctúa entre 62 y 84%.

Esta técnica muestra muy buenos resultados precoces (a 12 meses), pero la mantención de la pérdida de peso decaería después de los 24 meses y existe un porcentaje creciente de pacientes que comienzan a evidenciar re-ganancia de peso cuando aumenta el tiempo de seguimiento.

En una revisión de 27 estudios con 673 pacientes diabéticos sometidos a MG, hubo 66,2% de resolución y 26,9% de mejoría de la diabetes.

### **Complicaciones**

Varían entre 3,4 y 16,2%, siendo la más frecuente el sangrado, expresado como hemoperitoneo en 0,4 a 8% y la más temida de todas las complicaciones es la filtración, que se ha reportado entre 0 y 4,3%. Recientemente, una revisión sistemática (29 trabajos con 4.888 pacientes) reporta 2,4% de filtración, 89% de ellos en el tercio superior gástrico; y con sonda de calibración 40 Fr. hubo 0,6% de filtración *versus* 2,8% con sonda menor. La reintervención quirúrgica dentro de los 30 días siguientes, tiene una frecuencia reportada de 0 a 7,4%. Una complicación emergente, que ha aparecido especialmente después de esta técnica es la trombosis del eje mesentérico-portal parcial o total, no se le ha reconocido algún factor causal específico y no tiene relación con trombosis en otros territorios sistémicos.

### **Mortalidad**

La Asociación Americana de Cirugía Bariátrica y Metabólica, reporta una mortalidad para la GM de 0,08% a 30 días postoperatorio.

### **Reflujo gastroesofágico post GM**

La GM interfiere, entre otros, con los mecanismos fisiológicos de competencia antirreflujo a nivel del cardias. La mayoría de los estudios han reportado un aumento en la incidencia de síntomas de reflujo gastroesofágico durante el primer año de seguimiento y se ha encontrado una disminución gradual hacia el tercer año postoperatorio.

Actualmente es un aspecto controvertido de esta técnica y los argumentos de la literatura médica están divididos. Por ello parece recomendable no plantear esta técnica como primera posibilidad en pacientes que por clínica, endoscopia, manometría y pHmetría, son portadores de enfermedad por reflujo gastroesofágico moderado a severo.

### **Colelitiasis después de cirugía bariátrica**

Son contradictorios los resultados informados acerca de aparición de colelitiasis después de las operaciones para tratar la obesidad. Parece estar relacionado con la magnitud de la baja de peso, especialmente en los 6 meses postoperatorios, más que con el tipo de cirugía que se haya realizado. La casuística más numerosa corresponde a un análisis retrospectivo sobre 1.397 pacientes, con seguimiento a 36 meses en el que la incidencia de colelitiasis fue de 10,5%. La incidencia de coledocolitiasis ha sido reportada entre 0,7 y 2,09%. No hay estudios prospectivos nacionales que respondan esta interrogante.

### **Manejo postoperatorio**

La continuidad de los cuidados postoperatorios es vital para asegurar el éxito de la cirugía a largo plazo. Cuidados que involucran nuevamente a todo el equipo multidisciplinario y que tienen por objetivo monitorear la baja de peso, reevaluar las comorbilidades presentes previas a la cirugía, vigilar tanto la potencial aparición de

complicaciones quirúrgicas como de déficit nutricionales específicos y proveer a los pacientes de guía y soporte para inducir cambios en su estilo de vida.

El manejo metabólico y nutricional da especial énfasis en vigilar la eventual depleción de proteínas, desequilibrios en la homeostasis esquelética, malabsorción de grasas (que involucran malabsorción de vitaminas A, E y K), anemia nutricional (por déficit de hierro, vitamina B12, ácido fólico, selenio y cobre) o alteraciones en los niveles de tiamina y zinc.

La suplementación con vitaminas y minerales en el postoperatorio, es la recomendación después de la cirugía y será más estricta en las operaciones que involucran malabsorción (como el *bypass*) en su mecanismo de acción, que las que actúan fundamentalmente a través de restricción (gastrectomía en manga).

Un aspecto menos difundido es la modificación de la absorción de alcohol que acarrear estas intervenciones. Al alterar la anatomía del tubo digestivo superior, básicamente por reducir la superficie gástrica, se reduce también la superficie capaz de metabolizar el alcohol. Es el principal factor que provocaría que los pacientes sometidos a CB tengan una mala tolerancia a la ingesta de alcohol, expresada por curvas de alcoholemias más elevadas y de mayor duración, al compararlos con obesos no operados.

## Resultados de la cirugía metabólica

Estudios observacionales y randomizados a corto y mediano plazo (3 a 5 años) han demostrado que la cirugía asociada a terapia médica intensiva es mejor que el tratamiento médico intensivo sin cirugía, para pacientes portadores de DM2 y obesidad con IMC entre 27 a 43 kg/m<sup>2</sup>, reduciendo además, su riesgo cardiovascular. Existe consenso en que se requiere mayor cantidad de estudios y a largo plazo, sin embargo, también se cree que hay suficiente evidencia para incorporar la cirugía metabólica en el algoritmo de tratamiento de pacientes con DM2 y obesidad.

## Conclusiones

Con el tratamiento quirúrgico de la obesidad se logran bajas de peso y control de las comorbilidades metabólicas como la DM2, muy superiores a las logradas por modificaciones del estilo de vida y/o terapia farmacológica. La morbilidad y la mortalidad perioperatoria han disminuido en forma muy importante en la última década, con la aplicación de la técnica laparoscópica al tratamiento quirúrgico de la obesidad.

## Referencias

1. Mechanick J, Youdim A, Jones D, et al. Clinical practice guidelines for the perioperative nutritional, metabolic and nonsurgical support of the bariatric surgery patient-2013 update: cosponsored by American Association of Clinical Endocrinologists, The Obesity Society and American Society for Metabolic & Bariatric Surgery. *Endocr Pract* 2013; 19: 337-72.
2. Yermilov I, McGory M, Shekelle P, et al. Appropriateness criteria for bariatric surgery: beyond the NIH guidelines. *Obesity (Silver Spring)* 2009; 17: 1521-7.
3. Dixon J, Zimmet P, Alberti K, et al. Bariatric surgery: an IDF statement for obese type 2 diabetes. *Surg Obes Relat Dis* 2011; 7: 433-47.
4. Colquitt J, Picot J, Loveman E, Clegg A. Surgery for obesity. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (2): CD003641.
5. Buchwald H, Oien D. Metabolic/bariatric surgery Worldwide 2008. *Obes Surg* 2009; 19: 1605-11.
6. ASGE Standards of practice committee, Anderson M, Gan S, et al. Role of endoscopy in the bariatric surgery patient. *Gastrointest Endosc* 2008; 68: 1-10.
7. Frezza E, Reddy S, Gee L, Wachtel M. Complications after sleeve gastrectomy for morbid obesity. *Obes Surg* 2009; 19: 684-7.
8. Maluenda F, Csendes A, De Aretxabala X, et al. Alcohol absorption modification after a laparoscopic sleeve gastrectomy due to obesity. *Obes Surg* 2010; 20: 744-8.
9. Schauer P, Bhatt D, Kirwan J, et al. Bariatric surgery *versus* intensive medical therapy for diabetes -5-year outcomes. *N Engl J Med* 2017; 376 : 641-51.
10. Rubino F, Nathan D, Eckel R, et al. Metabolic surgery in the treatment algorithm for type 2 diabetes: a joint statement by International Diabetes Organizations. *Obes Surg* 2017; 27: 2-21.

---

# COLESTASIS

---

*Dr. Marco Arrese Jiménez*

## Definición

El término colestasis hace referencia a un conjunto de condiciones en las cuales existe un impedimento al normal flujo de bilis que puede localizarse en cualquier punto del trayecto entre el polo canalicular del hepatocito hasta el duodeno. La colestasis se asocia, característica e independientemente de su causa, a un aumento de las concentraciones séricas de moléculas que son normalmente excretadas en la bilis, tales como los ácidos biliares, la bilirrubina y las enzimas canaliculares del hepatocito: fosfatasa alcalina (FA) y gamma-glutamyltranspeptidasa (GGT). Por otra parte, la retención y acumulación de compuestos potencialmente tóxicos en el hepatocito puede determinar la ocurrencia de necrosis y apoptosis de estas células lo que a su vez resulta en elevación de la concentración sérica de las aminotransferasas. Cuando la colestasis es prolongada, se pueden desencadenar los procesos de fibrogénesis hepática que pueden conducir finalmente al establecimiento de una cirrosis hepática.

## Etiología

El síndrome colestásico puede estar determinado por múltiples causas asociadas ya sea a trastornos funcionales de la secreción biliar o a un impedimento mecánico al normal flujo de la bilis (Figura 1). Desde un punto de vista práctico las causas de este síndrome pueden ser divididas en obstructivas o no obstructivas, según se documente o no la presencia de un factor obstructivo mediante métodos de imágenes convencionales. Otra forma de clasificación comúnmente utilizada se basa en la ubicación del defecto (colestasis intra *versus* extrahepática). Dada la elevada frecuencia de patología biliar litiásica en nuestro país, la obstrucción de la vía biliar asociada a la presencia de cálculos en el conducto biliar común constituye una causa frecuente de colestasis que, en consecuencia, debe ser siempre considerada entre las posibilidades diagnósticas. Ello tiene particular importancia si se tiene en cuenta que la coledocolitiasis puede en ocasiones ser oligosintomática. Otras etiologías relevantes de colestasis extrahepática son las lesiones neoplásicas de páncreas y vía biliar incluyendo las neoplasias de la ampolla de Vater. Por otra parte, entre las causas de colestasis intrahepática siempre se debe tener en cuenta los diagnósticos de colangitis biliar primaria (CBP) y colestasis asociada a medicamentos, por constituir las causas más frecuentes en la mayoría de las series. En cambio, la colangitis esclerosante primaria es una causa infrecuente en nuestro medio. Finalmente, otros cuadros colestásicos menos frecuentes se observan en contextos clínicos específicos (embarazo, trasplante hepático, trasplante de médula ósea, hepatitis alcohólica o viral) que la mayoría de las veces no representan problemas diagnósticos.

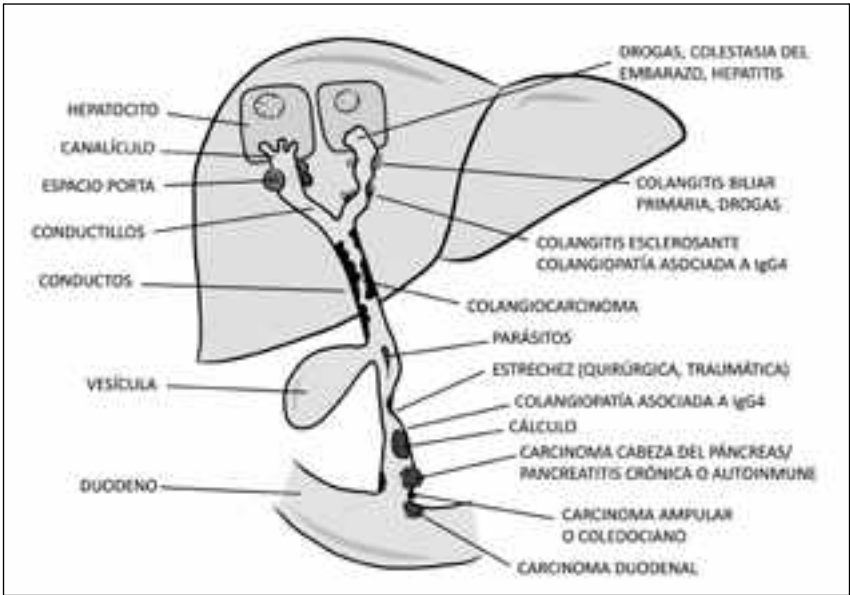


Figura 1. Causas de colestasis.

### Enfrentamiento clínico

El síndrome colestásico puede tener una presentación clínica variable. Este espectro incluye desde la presencia de alteraciones asintomáticas de laboratorio hasta cuadros clínicos floridos con ictericia y dolor abdominal. En particular, desde el punto de vista anamnésico se debe investigar la presencia de dolor abdominal, baja de peso, coluria intermitente, fiebre y prurito. Interrogar acerca de la ingesta de drogas potencialmente hepatotóxicas es también altamente relevante. Dado el rápido desarrollo de la industria farmacéutica, la introducción de nuevos compuestos es un hecho común dado que es imposible que el médico esté al tanto de todas y cada una de las potenciales reacciones adversas de los distintos fármacos. El empleo de los recursos electrónicos disponibles en Internet permiten obtener información en forma rápida y actualizada (ej. Livertox en <http://www.livertox.nih.gov>), además de las iniciativas globales y regionales destinadas a generar bases de datos adecuadas. Debe también tenerse presente el creciente empleo de parte de la población general de suplementos dietéticos y herbales que pueden determinar toxicidad e interrogar al paciente en forma dirigida al respecto. Finalmente, una vez estudiada la historia clínica personal, el escrutinio de la historia familiar es muy relevante, ya que existen defectos genéticos específicos asociados a un espectro de enfermedades colestásicas, incluyendo colestasis recurrente benignas, la ocurrencia de colestasis durante el embarazo o el desarrollo de litiasis intrahepática con clara agregación familiar.

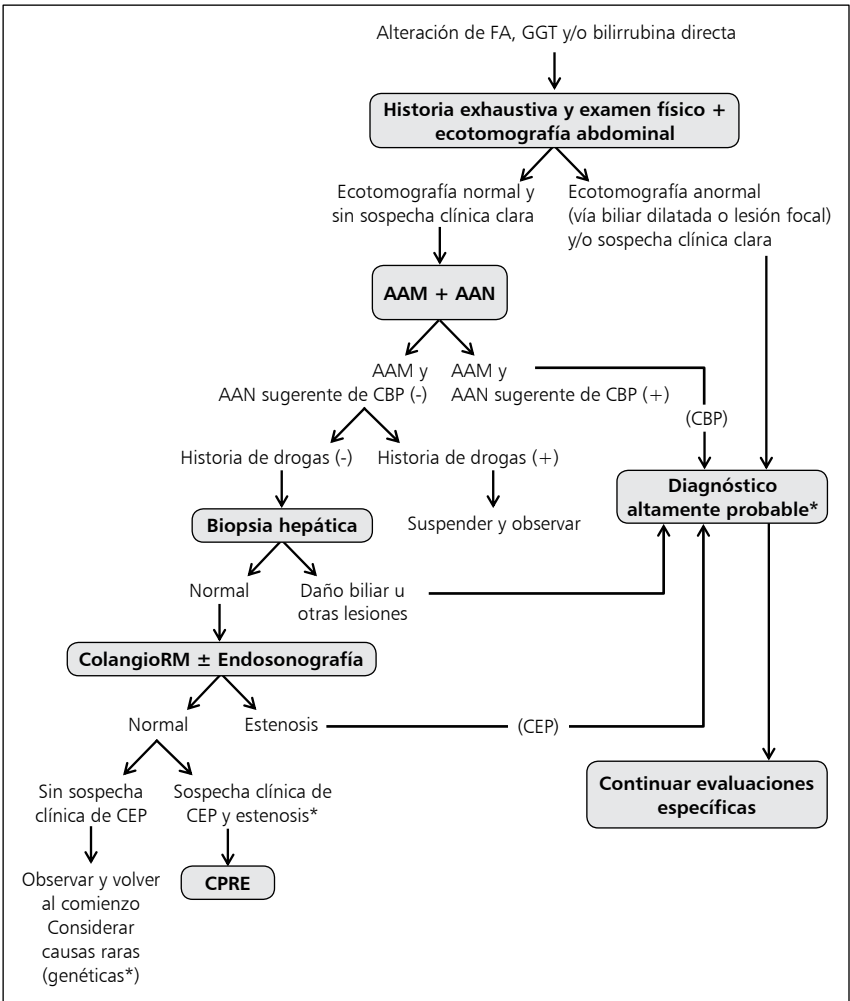
Los signos físicos de colestasis son más evidentes cuando la colestasis es de un curso prolongado (> 6 meses). Lo más destacable en este sentido es la presencia de signos de grataje por el prurito frecuentemente asociado a la colestasis crónica, la existencia de ictericia y un aumento de pigmentación de la piel. Ocasionalmente se puede apreciar la presencia de xantelasmas que es una característica común de la CBP de curso prolongado.

El contexto clínico es de utilidad para la priorización de las posibilidades diagnósticas. En este sentido y como se mencionó anteriormente, es de importancia tener en cuenta el contexto clínico en que se presenta el cuadro colestásico ya que su ocurrencia en el curso de un embarazo, durante una infección sistémica o durante una hepatitis viral puede orientar a etiologías específicas. Los exámenes de laboratorio pueden también ser de utilidad en la caracterización del síndrome colestásico. El patrón típicamente observado es una elevación significativa de las enzimas canaliculares FA y GGT. Esta última, se eleva la mayoría de las veces en forma paralela a la FA confirmando el origen hepático de esta última. El empleo de isoformas de FA (que se origina también a partir del hueso, intestino y placenta) ha caído en desuso por la disponibilidad de la determinación rutinaria de GGT. La elevación de la bilirrubina sérica, de predominio directo, es variable y puede estar ausente. La elevación de aminotransferasas es usualmente poco significativa aunque puede tener elevaciones considerables en casos de colestasis aguda (enclavamiento de un cálculo en el colédoco) que típicamente son transitorias disminuyendo marcadamente dentro de 24 o 48 horas. La elevación de FA > 8-10 veces el valor del límite superior del rango de referencia sugiere la presencia de infiltración hepática difusa (asociada a amiloidosis o linfoma) o a lesiones ocupantes de espacio en el parénquima. Además de los elementos clínicos, que pueden sugerir una u otra etiología, y los exámenes de laboratorio básicos (los contenidos en el llamado “perfil hepático”) es esencial para avanzar en el diagnóstico el determinar si existe o no dilatación de la vía biliar. En este sentido, el empleo de la ecotomografía abdominal es de gran utilidad porque posee alta sensibilidad y especificidad para determinar la presencia de fenómenos obstructivos y es un examen accesible y de bajo costo. Por ello es que dicha exploración debe ser considerada el examen de imagen inicial en todos los pacientes con colestasis, con el propósito de excluir una obstrucción mecánica de la vía biliar así como tumores hepáticos y anomalías de la vesícula biliar. Sin embargo, dada su dependencia del operador y otras limitaciones técnicas (modelo y antigüedad del ecógrafo), se debe tener en cuenta que el rendimiento de la ecotomografía abdominal no es perfecto y que puede ser necesario investigar la vía biliar a través de un método más sensible. En este sentido, la colangiopancreatografía por resonancia magnética (ColangioRM) ha contribuido en forma importante al estudio adecuado y no invasivo de la morfología del árbol biliar. Aunque este examen no está disponible en todos los centros, su uso se recomienda en situaciones en que la posibilidad de una obstrucción mecánica es baja y no se anticipa la necesidad de efectuar procedimientos terapéuticos sobre la vía biliar. En estos últimos casos la colangiografía retrógrada endoscópica está indicada. Finalmente, si está disponible, el ultrasonido endoscópico o endosonografía se considera clínicamente equivalente



a la ColangioRM en la detección cálculos y otras lesiones que causan obstrucción extrahepática, particularmente a nivel del conducto biliar distal. Este examen permite además una mejor caracterización de tumores pancreáticos y eventualmente la toma de muestras para estudio histológico.

La Figura 2 entrega un algoritmo sugerido para enfrentar el síndrome colestásico. Cuando se sospecha un origen intrahepático y según el contexto clínico, la



**Figura 2.** Enfrentamiento al síndrome colestásico. \*Referir a especialista. AAM: ac. antimitocondriales; AAN: ac. antinucleares.

utilización de marcadores de autoinmunidad específicos puede orientar el diagnóstico etiológico. En particular, la presencia de anticuerpos antimitocondriales que sugiere la presencia de una CBP. Las colestasis observadas en el contexto de enfermedades tales como la hepatitis viral aguda por virus A o B, infecciones sistémicas (pielonefritis aguda, neumonías u otras), enfermedad de injerto *versus* huésped en el paciente con trasplante de médula ósea, etc., rara vez representan un problema diagnóstico y pocas veces tienen tratamiento específico. Del mismo modo, la colestasis durante el embarazo es en general de fácil diagnóstico una vez excluidas causas obstructivas o virales. La colestasis observada en el paciente crítico es una condición que ha recibido particular atención recientemente dado que posee implicancias pronósticas y que a veces representa problemas diagnósticos dada su multicausalidad. Finalmente, es importante mencionar que dos etiologías emergentes de colestasis (reconocidas en la última década gracias a la disponibilidad más amplia de estudio de imágenes de mayor definición) como son la colangiopatía asociada a IgG4 y la pancreatitis autoinmune. Estas entidades pueden determinar alteraciones obstructivas a nivel de la vía biliar o el páncreas y su diagnóstico es relevante dado que remiten con un tratamiento inmunosupresor específico. En casos en que el origen de la colestasis no es claro y se sospecha una enfermedad hepática subyacente, la realización de una biopsia hepática se plantea una vez descartada la obstrucción de la vía biliar. La biopsia es también de utilidad para cuantificar el daño hepático en enfermedades como la CBP lo que entrega información importante en la valoración pronóstica de la enfermedad.

Finalmente, en casos seleccionados puede recurrirse al estudio de causas genéticas de colestasis mediante el estudio de mutaciones de genes específicamente asociados a cuadros infrecuentes tales como las colestasis progresivas familiares, el síndrome de Allagille y otras. Estos estudios deben restringirse a casos donde la sospecha clínica es sustancial y realizarse en centros de investigación altamente especializados.

### **Tratamiento de la colestasis: estado actual y perspectivas**

El manejo de la colestasis depende de la causa subyacente. De identificarse una causa obstructiva (litiasis, tumor, estenosis benignas, etc.) el tratamiento específico involucrará el empleo de procedimientos endoscópicos (endoprótesis, dilatación con balón, drenaje nasobiliar u otro), de radiología intervencional (abordaje transhepático de la vía biliar) o quirúrgicos para asegurar un drenaje biliar adecuado. Sin embargo, además de la terapia específica de algunas enfermedades cuyo tratamiento farmacológico está establecido, el tratamiento de la colestasis requiere con frecuencia el manejo sintomático dirigido a manejar las complicaciones del síndrome. En los párrafos siguientes se expone el tratamiento actual de las complicaciones de la colestasis y de las dos enfermedades colestásicas prototípicas, CBP y de la CEP.

## Manejo de las complicaciones de la colestasis

### *Prurito*

Es el síntoma más frecuente de colestasis y puede determinar una marcada perturbación de la calidad de vida del paciente. Puede asociarse a trastornos del sueño y depresión y se han descrito casos de suicidio por esta causa. El manejo sintomático incluye el empleo de resinas de intercambio aniónico como la colestiramina y el coleveselam. Estas resinas son eficaces, pero se asocian a síntomas digestivos (distensión, constipación) que pueden ser mal tolerados por algunos pacientes. Es necesario tener en cuenta que su empleo debe indicarse adecuadamente (antes y después del desayuno y 4 h antes o después de cualquier otra medicación oral). En la segunda línea de agentes para manejo del prurito se encuentra la rifampicina (150 mg dos veces al día) y la sertralina (75-100 mg/día, aumentando gradualmente en 25 mg cada 4-5 días desde una dosis inicial de 25 mg) que es bien tolerada y eficaz en el manejo del prurito. Los antihistamínicos (hidroxicina 20 mg dos o tres veces al día) pueden ser de utilidad dado su efecto sedante y anti-pruriginoso y se consideran un complemento de terapias específicas como las mencionadas. Si se emplea rifampicina se debe monitorizar el laboratorio hepático (a las 3, 6 y 12 semanas de iniciar su uso) para detectar la ocurrencia de hepatotoxicidad. El empleo de antagonistas opiáceos (naltrexona y naloxona) ha sido demostrado como útil y se recomienda para el manejo de prurito refractario. Por otra parte, a pesar de poseer un efecto anticoléstatísico, el ácido ursodesoxicólico (AUDC) no es eficaz para el manejo del prurito salvo en la colestasis del embarazo. En casos de prurito intratable se debe referir al paciente a centros especializados. En estos casos terapias como el drenaje nasobiliar, el empleo de una forma de diálisis hepática asociada a albúmina (MARS) o de fototerapia puede ser considerado aunque la evidencia disponible sobre su eficacia es limitada.

### *Fatiga*

La fatiga es un síntoma frecuente (80%) y de difícil manejo. Su etiología se desconoce, pero ha sido asociado a un aumento de tono serotoninérgico en modelos experimentales. Se asocia a somnolencia diurna y a alteraciones de la calidad de vida. No existe un manejo estándar de esta complicación aunque se han publicado resultados promisorios con modafilino, un activador del sistema nervioso central. Sin embargo, el empleo de esta droga ha sido recientemente restringido a la narcolepsia por asociarse a trastornos del ánimo y aumentar el riesgo de suicidio. La evaluación de patologías concomitantes (diabetes, hipotiroidismo o anemia), medicamentos concurrentes (betabloqueadores) y de trastornos del ánimo es relevante al evaluar la fatiga en pacientes con colestasis crónica.

### *Aterosclerosis*

La hiperlipidemia es una complicación frecuente de la colestasis. Pueden observarse niveles muy elevados de colesterol sérico, sin embargo no es claro que se asocien a mayores complicaciones cardiovasculares. Ello está en parte relacionado al hecho de que la hiperlipidemia se debe a la acumulación de colesterol HDL que es la fuente del colesterol biliar. El uso de estatinas en la colestasis parece seguro y se sugiere en hipercolesterolemias marcadas.

### ***Enfermedad óseo-metabólica***

La colestasis puede asociarse a osteomalacia u osteoporosis particularmente cuando su curso clínico es muy prolongado como ocurre con CBP. Se asocia con una insuficiente absorción de calcio y vitamina D. Por lo tanto, se debe tener presente y evaluar con densitometría ósea a todos los pacientes con colestasis crónica. La administración de suplementos de calcio es beneficiosa en pacientes con colestasis prolongada (tres o más meses de duración) como también el empleo de bifosfonatos en presencia de osteoporosis documentada.

### ***Deficiencia de vitaminas liposolubles***

Los pacientes con colestasis prolongadas deben recibir suplementos de las vitaminas A, D, E y K a fin de prevenir las manifestaciones clínicas que resultan de la deficiencia de las mismas.

## **Terapia de enfermedades específicas**

### ***Colangitis biliar primaria (CBP)***

La CBP es una enfermedad crónica de etiología desconocida que se caracteriza por la ocurrencia de inflamación y destrucción de los conductos biliares intrahepáticos. Ello determina la presencia de alteraciones de laboratorio compatibles con colestasis. Luego de años de evolución, la CBP puede evolucionar a una cirrosis hepática establecida y presentar las manifestaciones propias de la misma. Las manifestaciones clínicas cardinales son el prurito, la ictericia y la presencia de xantomas y xantelasmas. La CBP suele afectar a mujeres (relación mujeres/hombres 9:1) entre los 40 y 60 años. No hay evidencias epidemiológicas sólidas que permitan afirmar que la enfermedad sea hereditaria ni que afecte a determinados grupos étnicos o sociales. Histológicamente se distinguen cuatro estadios que incluyen desde la llamada lesión biliar florida hasta la fase final de cirrosis. Su patogenia es desconocida. Sin embargo, la frecuente asociación con enfermedades autoinmunes, la presencia de autoanticuerpos y de numerosas alteraciones de la inmunorregulación, sugieren es de naturaleza autoinmune.

El tratamiento de la CBP debe ser conducido por un hepatólogo con experiencia y se basa en prevenir o aliviar los síntomas y las consecuencias de la colestasis crónica y en lo posible detener el daño de los conductos biliares para prevenir la progresión de la enfermedad. Si el paciente está bien nutrido no requiere medidas dietéticas específicas. El empleo de AUDC puede prevenir la progresión de la enfermedad y su uso con este fin, aunque aún controversial, ha sido demostrado en estudios randomizados. Por ello, el AUDC es hoy considerado la terapia estándar en la CBP. Se recomienda en dosis de 13-15 mg/kg/día con el objetivo de que se reviertan las alteraciones de laboratorio en forma significativa. Dos estudios independientes han demostrado que una reducción de 40% de los niveles basales de fosfatasa alcalina o la normalización de los niveles de bilirrubina se asocian a un incremento de la sobrevida esperada de acuerdo a los modelos predictivos de la Clínica Mayo. Esta respuesta se observa en 60% de los casos y es más frecuente en pacientes en etapas más tempranas de la enfermedad. Cuando la respuesta es sub-óptima puede considerarse el empleo de otras

drogas como la budesonida o fibratos aunque la evidencia respecto a su eficacia es limitada. En etapas avanzadas, los pacientes con CBP deben ser considerados como candidatos para un trasplante hepático como terapia definitiva. Los criterios más usados para definir el momento más adecuado para indicar un trasplante hepático son la hiperbilirrubinemia y la presencia de complicaciones asociadas a la hipertensión portal. Los pacientes con niveles de bilirrubina superiores a 3 mg/dl deben considerarse candidatos a un trasplante al igual que aquellos con ascitis refractaria, hemorragia digestiva, peritonitis bacteriana espontánea, síndrome hepatorenal, encefalopatía hepática o carcinoma hepatocelular. En casos seleccionados, el prurito intratable puede ser considerado una indicación válida de trasplante hepático.

### ***Colangitis esclerosante primaria (CEP)***

La CEP es una enfermedad hepática colestásica crónica que se caracteriza por inflamación y fibrosis del árbol biliar. La fibrosis determina fenómenos obstructivos a nivel intra o extrahepático y puede determinar el desarrollo de cirrosis biliar con las consecuencias respectivas. La CEP es una enfermedad de patogenia desconocida en la que la injuria de los ductos biliares es de tipo inmunológica. Dada la frecuente asociación con enfermedad inflamatoria intestinal, se ha postulado que el daño del árbol biliar obedece a la existencia de antígenos comunes en el intestino y la vía biliar, o a la ocurrencia de bacteriemias frecuentes en la crisis de colitis.

No existen terapias demostradamente efectivas para la CEP. El empleo de AUDC en dosis regulares y de un manejo endoscópico de las estenosis dominantes de la vía biliar constituyen la base de la terapia actual. La terapia inmunosupresora puede considerarse en pacientes con características de sobreposición con hepatitis autoinmune. El empleo de antibióticos puede ser de utilidad para prevenir la colangitis recurrente. Dependiendo del grado de función hepatocelular debe considerarse el trasplante hepático en pacientes seleccionados. Los pacientes con CEP deben ser seguidos regularmente ante la posibilidad de desarrollar colangiocarcinomas.

### **Perspectivas terapéuticas**

En la última década se han producido importantes avances en el conocimiento de los fenómenos fisiopatológicos que ocurren en la colestasis y particularmente en de las repuestas adaptativas hepáticas y extrahepáticas a la retención de compuestos colefilicos. Con relación a ello, se encuentran en estudio o desarrollo nuevas estrategias terapéuticas para el manejo de la colestasis que apuntan a mejorar la capacidad excretora hepática y a aminorar el daño hepatocitario. Dichas estrategias incluyen el empleo de agonistas de receptores nucleares (PXR, CAR, FXR), nuevos ursoderivados, como el ácido nor-ursodesoxicólico que es un potente colerético con efectos colangioprotectores, agonistas de TGR5/GpBAR, un receptor de membrana acoplado a proteína G que puede modular la inmunidad innata intrahepática y modular la inflamación asociada a la colestasis; nuevas terapias del prurito basadas en la interferencia de la acción del ácido lisofosfatídico/autotaxina, recientemente identificado como un pruritígeno relevante en la colestasis. Recientemente se han

publicado los resultados de un estudio clínico aleatorizado que evaluó el empleo del ácido obeticólico, un agonista de FXR, en el tratamiento de la CBP y demostró una reducción significativa de los niveles de FA. Ello redundó en la aprobación del ácido obeticólico para el tratamiento de la CBP por parte de la agencia federal de drogas de Estados Unidos. Dicho agente tiene sin embargo efectos adversos significativos entre los que destaca el prurito. Por otra parte, el ensayo fase II de norUDCA en CEP fue también publicado recientemente con resultados positivos (disminución de los niveles de fosfatasa alcalina en los pacientes que recibieron el medicamento). Estudios de confirmación (fase III) de los dos trabajos mencionados están actualmente en curso.

## Conclusiones

La presencia de colestasis puede asociarse a un conjunto de condiciones que requieren una aproximación diagnóstica adecuada, ya que, si la colestasis es prolongada, se pueden desencadenar los procesos de fibrogénesis hepática conducentes al establecimiento de una cirrosis hepática. La terapia se basa en tratar la causa de base y en el manejo sintomático de su principal manifestación, el prurito. Se espera que estudios clínicos con drogas con acción anti-colestásica o diseñadas para el manejo del prurito contribuyan al desarrollo, en los años venideros, de nuevas estrategias terapéuticas para el manejo de las enfermedades colestásicas.

## Referencias

1. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol* 2017; 67: 145-72.
2. Arab J, Glasinovic E, Arrese M. Colestasis: Fisiopatología y Tratamiento. En: Tagle M, Bussalleu A, eds. *Avances en Hepatología 2012*. Lima, Perú: Universidad Peruana Cayetano Heredia 2012; págs. 125-44.
3. Trauner M, Fuchs C, Halilbasic E, Paumgartner G. New therapeutic concepts in bile acid transport and signaling for management of cholestasis. *Hepatology* 2017; 65: 1393-404.
4. Penz-Osterreicher M, Osterreicher C, Trauner M. Fibrosis in autoimmune and cholestatic liver disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2011; 25: 245-58.
5. Miquel J, Covarrubias C, Villarroel L, et al. Genetic epidemiology of cholesterol cholelithiasis among Chilean Hispanics, Amerindians, and Maoris. *Gastroenterology* 1998; 115: 937-46.
6. Chen J, Deshpande V. IgG4-related disease and the liver. *Gastroenterol Clin North Am* 2017; 46: 195-216.
7. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Role of endoscopy in primary sclerosing cholangitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) and European Association for the Study of the Liver (EASL) Clinical Guideline. *J Hepatol* 2017; 66: 1265-81.

8. Arrese M, Karpen S. Nuclear receptors, inflammation, and liver disease: insights for cholestatic and fatty liver diseases. *Clin Pharmacol Ther* 2010; 87: 473-8.
9. Nevens F, Andreone P, Mazzella G, et al. A placebo-controlled trial of obeticholic acid in primary biliary cholangitis. *N Engl J Med* 2016; 375: 631-43.
10. Fickert P, Hirschfield G, Denk G, et al. norUrsodeoxycholic acid improves cholestasis in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2017; 67: 549-58.

---

# HEPATITIS AGUDA VIRAL A Y E

---

*Dr. Humberto Ibarra Vargas*

## **Introducción**

En un mundo globalizado con fáciles desplazamientos de personas, culturas y comercio ya no existen fronteras epidemiológicas. En este escenario, a partir de las últimas décadas las enfermedades transmisibles como la hepatitis viral presentan un perfil diferente y dinámico. Las hepatitis de transmisión entérica han modificado significativamente su incidencia y prevalencia en la medida que han mejorado las condiciones sanitarias a nivel mundial y en la región de las Américas. Por otro lado las hepatitis de transmisión parenteral, sexual y vertical se presentan en regiones o países de distinto nivel de desarrollo socioeconómico.

Los principales virus hepatotropos de transmisión enteral son los virus A y E y los de transmisión parenteral, vertical y sexual son los virus B, C y D (ver capítulos correspondientes).

En este capítulo abordaremos las hepatitis de transmisión enteral.

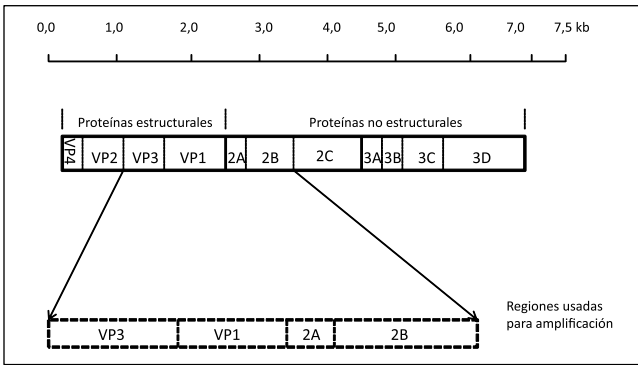
## **Hepatitis aguda por virus A (VHA)**

Es un virus RNA del género *Hepatovirus* de la familia *Picornavirus*. Mide de 27 a 32 nm de diámetro de simetría icosaédrica. Está compuesto de una región no codificante y regiones de proteínas estructurales (VP1, VP2, VP3 y VP4) y no estructurales (Figura 1). La comparación de la secuencia nucleotídica basada en la región VP1/2A se ha utilizado para identificar 7 genotipos (I, II, III y VII humanos y IV, V y VI de simios). A pesar de la heterogeneidad genética sólo existe un serotipo. Esto significa que individuos infectados por VHA en cualquier parte del mundo están protegidos de reinfección de otras partes del mundo. Preparaciones de inmunoglobulinas y/o vacunas de virus aislados en Australia o Costa Rica protegen de la infección en todo el mundo. Este virus requiere un largo período de adaptación para crecer en células de cultivo y raramente tiene efecto citopático. Es estable en medio ambiente al menos 1 mes. La inactivación requiere cocción de alimentos sobre 85°C y la desinfección de superficies 1 minuto de contacto con hipoclorito de sodio al 1:100.

### ***Modos de transmisión y fuentes de infección***

Fecal-oral: Alimentos y agua contaminada. Los casos esporádicos y las epidemias se asocian a consumo de algunos mariscos (almejas, ostras), verduras (lechugas, cebollines y diferentes ensaladas), frutas (distintos tipos de berries), granizados de bebidas y en general alimentos contaminados con aguas servidas. También se ha descrito en situaciones de estrecho contacto familiar y en niños con pocas normas de higiene. Otros modos de transmisión se relacionan con viajes a países donde el VHA es endémico.





**Figura 1.** Organización genómica del virus hepatitis A.

### ***Otras formas de transmisión***

Antecedentes de uso de drogas ilícitas y contacto sexual entre hombres, comunicado previamente en Europa y recientemente reportado en Chile.

### ***Epidemiología y prevención en Chile***

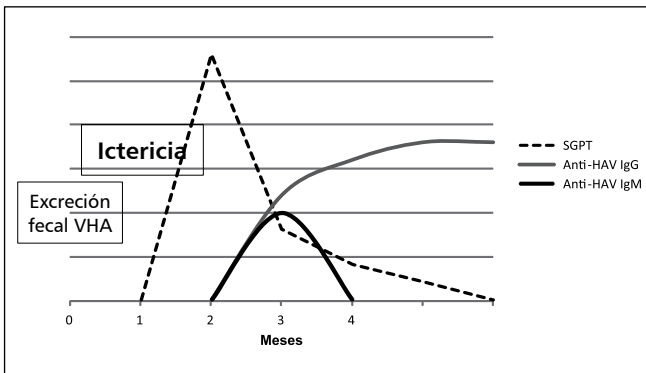
Se presenta como endemia intermedia, con ciclos epidémicos que desde 1990 son de menor frecuencia e intensidad. Debido a una mejoría en la situación socioeconómica y sanitaria en nuestro país, en los últimos 20 años, las tasas se han mantenido bajas, con un riesgo inferior a 3 por 100.000/habitantes. Este escenario ha desplazado la infección a edades mayores. Es posible que, actualmente, el contacto con el virus A en el ambiente no sea suficiente booster natural para mantener la inmunidad y de esta manera, la tasa de anticuerpos va disminuyendo, quedando la población desprotegida para nuevos contactos.

La hepatitis por VHA no evoluciona a daño hepático crónico. Las estrategias de prevención incluyen aplicación de inmunoglobulina y vacunas. En Chile no existe programa de inmunización universal contra VHA, salvo recientemente, en que se ha incluido en programa vacunación 2016 (Ministerio de Salud) a las Regiones de Arica y Parinacota, Atacama y algunas comunas de Bío-Bío (ver capítulo Tabla de Prevención de Hepatitis virales). Existen además, nuevas formas de vacunas virosomales disponibles en países industrializados.

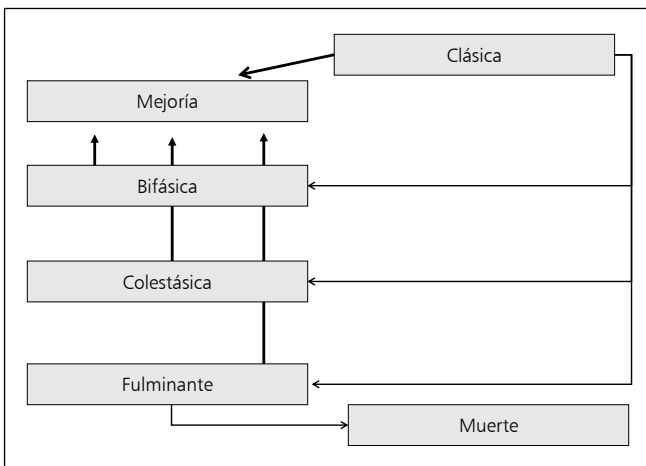
### ***Cuadro clínico***

La gran mayoría de todas las hepatitis, incluyendo la por VHA, se presentan en forma asintomática. Por esto, la excreción del virus al ambiente y la contaminación de agua y alimentos pasa desapercibida, lo cual implica una responsabilidad sanitaria en los cuidados personales y ambientales y manipulación de alimentos. El período de incubación es de 3 a 6 semanas. La excreción fecal precede a los síntomas inespecíficos como malestar general, astenia, adinamia, anorexia, náuseas y menos frecuente vómitos y fiebre, por algunos días previos a la aparición de sensibilidad hepática, coluria e ictericia con marcada recuperación del apetito y mejoría del estado general.

Esta fase puede mantenerse hasta por 3 semanas. El cuadro evoluciona a la mejoría en total por 3 a 4 semanas. La anamnesis debe investigar la fuente de contacto y hacer la notificación correspondiente al Ministerio de Salud. El pronóstico es bueno con recuperación total. Sin embargo, en algunos pocos casos se puede presentar como cuadro agudo fulminante (1/1.000) con compromiso neurológico y sistémico (encefalopatía hepática) con altos niveles de ictericia y descenso de la protrombina que requiere hospitalización en Unidades de Tratamiento Intensivo. Otras formas de presentación menos frecuente son la colestásicas con marcado prurito, fatiga y altos niveles de fosfatasas alcalinas. Se puede presentar también en forma prolongada o bifásica en el que los síntomas y signos reaparecen semanas después del primer cuadro clínico, pero finalmente se recuperan sin secuelas (Gráficos 1 y 2).



**Gráfico 1.** Curso clínico, bioquímico y serológico de hepatitis aguda por virus A.



**Gráfico 2.** Evolución clínica de hepatitis viral aguda.

### Laboratorio

ALT y AST más de 10 veces valor normal, con promedio de 1.400 U/l y rangos de menos de 100 U/l y sobre 5.000 U/l. Bilirrubina de predominio directo variable de 5 a 10 veces sobre valor normal. Fosfatasa alcalinas normales. Protrombina normal. Es recomendable hacer controles de pruebas hepáticas una vez a la semana hasta su normalización para el alta. El diagnóstico de infección aguda se comprueba con la positividad del marcador Anti-HAV IgM. El marcador Anti-HAV IgG representa infección anterior para hepatitis A. Los marcadores virológicos son necesarios para diferenciarlo de los otros virus de hepatitis que pueden presentarse de similar forma clínica (Tabla 1).

### Tratamiento

Se recomienda sólo tratamiento sintomático con reposo en cama durante la fase icterica, régimen liviano según tolerancia y luego reposo relativo volviendo a la actividad normal cuando los controles de laboratorio indiquen Bilirrubina bajo 2 mg/ml y transaminasas bajo 100 UI.

### Formas de prevención

Medidas higiénicas generales tan simples como: Lavado de manos, previo al consumo de alimentos (kits disponibles en locales de comida). Manipulación de alimentos controlados por servicios sanitarios. Medidas ambientales: Agua potable urbana y rural y sistemas de alcantarillado. Medidas específicas: Vacunas y en algunos casos inmunoglobulinas (ver Tabla de prevención de hepatitis virales).

## Hepatitis aguda por virus E (VHE)

Es un virus esférico RNA de 32 a 34 nanómetros y 7,2 kb de longitud clasificado en la familia *Hepaviridae*. Tiene 3 marcos de lectura abiertos (Open Reading Frame)

Tabla 1. Diagnóstico virológico

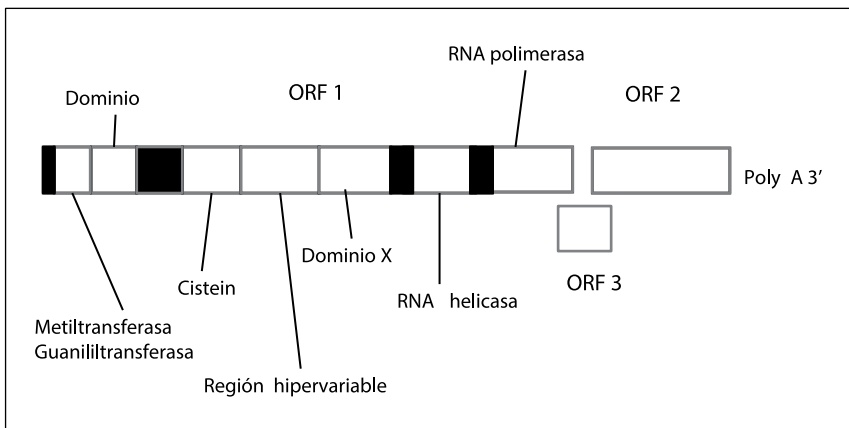
Marcador	Interpretación
<b>Anti-HAV IgM</b> Anti-HAV IgG	<b>Infección aguda por virus A</b> Infección anterior-Inmunidad al virus A
<b>Anti-HBc IgM</b> Anti-HBc IgG HBsAg Anti-HBs HBeAg Anti-HBe	<b>Infección aguda por virus B</b> Infección anterior por virus B Portador "asintomático" de virus B o infección aguda por virus B Infección anterior-Inmunidad al virus B Infección por virus B en replicación Resolución de infección aguda
<b>Anti-HEV IgM</b> Anti-HEV IgG	<b>Infección aguda por virus E</b> Infección anterior por virus E o infección aguda
<b>Anti-HCV</b>	<b>Infección aguda o anterior por virus C</b> (debe efectuarse PCR para virus C)

ORF que codifican diferentes proteínas: ORF1 codifica poliproteínas no estructurales de 1.600 aminoácidos. (metiltransferasa, proteasa, helicasa); ORF2 formado por proteínas de la capsida con 660 aminoácidos, codifica proteínas estructurales y en extremo 3' contiene un epítipo inmunogénico principal y ORF3 codifica fosfoproteínas asociadas al citoesqueleto (Figura 2). Se conocen 4 genotipos. El Genotipo 1 corresponde a aislados humanos de Asia y Norteamérica. Genotipo 2 de México y países de África. Los Genotipos 3 y 4 incluyen cepas aisladas de humanos y de cerdo y otras especies animales de países industrializados y de países en desarrollo. El VHE porcino (swine HEV) ha sido documentado en varios países incluyendo Chile sugiriéndose como infección zoonótica. Se han descrito además, en aves (Avian HEV) y conejos (Rabbit HEV). Comparado con VHA es menos resistente a condiciones ambientales y temperatura.

### **Modos de transmisión y fuentes de infección**

Transmisión feco-oral: alimentos y agua contaminada. En condiciones epidémicas, el VHE se trasmite principalmente por beber agua o alimentos contaminados con deposiciones. En el sur de Asia las epidemias ocurren en épocas de inundaciones. También hay evidencias de transmisión de persona a persona comparable con VHA, especialmente en condiciones de hacinamiento.

En cambio, en países desarrollados, la trasmisión viral de la denominada “hepatitis autóctona” (individuos residentes que no han viajado a regiones epidémicas para hepatitis E), se relaciona con el consumo de derivados de carne de cerdo, mariscos bivalvos y vegetales crudos. En estos países se ha estimado que el VHE podría transmitirse también por rutas alternativas como transfusiones, por lo cual se están implementando screening de RNA en bancos de sangre y donantes.



**Figura 2.** Organización genómica del virus hepatitis E.

### ***Epidemiología***

La OMS estima que un tercio de la población mundial ha sido infectado con el VHE. Actualmente la hepatitis E es considerada una enfermedad reemergente. Está presente en todos los continentes. La prevalencia en Asia varía desde 7% en Japón hasta 70% en India. En Europa, la prevalencia en Holanda 2% a Italia 29%. En Israel 3% y en Egipto 63%. En América desde Canadá 3% a Bolivia 40%.

Los primeros estudios en sur de Chile detectaron 7% de prevalencia y recientemente 30% en la Región Metropolitana. Se desconoce información específica de casos agudos en los Servicios de Salud de nuestro país.

En países desarrollados la hepatitis aguda autóctona representa el 55% de las hepatitis agudas en Italia, 10% en España, 3% en Inglaterra, todas correspondientes al genotipo 4. En USA el 9% de las hepatitis autóctonas y agudas por VHE corresponden al genotipo 3.

### ***Prevención***

Por su forma de transmisión feco-oral la prevención es similar a las recomendaciones para la hepatitis A. Constituye un severo problema de salud pública, presentándose como formas epidémicas y esporádicas incluyendo países industrializados. La hepatitis por VHE no evolucionaría a daño hepático crónico. No se dispone actualmente de vacunas específicas contra el virus E.

### ***Cuadro clínico y laboratorio***

En todo similar a hepatitis por virus A, afectando principalmente a individuos de edad media con un período de incubación más prolongado de 6 semanas, habiéndose descrito formas fulminantes en embarazadas. Recientemente se ha sugerido que podría evolucionar a hepatitis crónica. Investigar viajes a zonas epidémicas para hepatitis E y consumo de carnes no procesadas.

### ***Tratamiento***

Similares cuidados a los de la hepatitis A.

### **Criterios diagnósticos para infección aguda por VHE**

Puede efectuarse por EIA (Enzyme Immune Assay) para IgG y IgM como además, RT-PCR (Reverse Transcriptase - Polimerase Chain Reaction) para detectar RNA viral. Recientemente se ha incorporado real-time RT-PCR para una detección más sensible y rápida.

La cinética de estos marcadores y RNA se puede clasificar en: **Período de ventana** (2 semanas clínicamente preictérica): Marcador Anti-HEV IgM negativo y RNA positivo en deposiciones (la excreción fecal persiste por varias semanas). **Seroconversión precoz** (sintomatología clínica): Marcador Anti-HEV IgM positivo y RNA positivo. **Seroconversión posterior (fase de recuperación)**: Marcador anti-HEV IgM positivo y RNA se negativiza. **Seguimiento**: Se produce seroconversión a Anti-HEV IgG positivo (infección aguda resuelta o infección o contacto antiguo marcador utilizado para estudios epidemiológicos).

### ***Diagnóstico diferencial de hepatitis aguda***

Existen otros virus que pueden provocar hepatitis aguda como puede suceder en el transcurso de la Mononucleosis Infecciosa y que corresponde al virus Epstein Barr (EBV) y menos frecuente a citomegalovirus (CMV). En estos casos los síntomas se presentan especialmente en adultos jóvenes y son principalmente decaimiento, odinofagia y adenopatías cervicales. El laboratorio puede detectar moderadas elevaciones de las transaminasas y el diagnóstico se comprueba con test específicos IgM para EBV y CMV.

El diagnóstico diferencial de la hepatitis aguda debe considerar además antecedentes de reciente consumo de drogas “Drug Induce Liver Injury” (DILI), uso de hierbas “Herb Induce Liver Injury” (HILI) como además, eventual ingestión de alcohol. En estos casos se presentan síntomas compatibles con hepatitis tales como decaimiento, ictericia, coluria y alteración de pruebas de función hepática con elevación de transaminasas. (Ver capítulos correspondientes).

### ***Diagnósticos y características de los virus de hepatitis***

El diagnóstico específico de los diferentes virus de hepatitis y su interpretación se observan en la Tabla 1. La negatividad de los marcadores en presencia de un cuadro clínico compatible sugiere diagnóstico de hepatitis no A-E.

## **Referencias**

1. Ren X, Wu P, Wang L, et al. Changing epidemiology of Hepatitis A and Hepatitis E Viruses in China, 1990-2014. *Emerg Infect Dis* 2017; 23: 276-9.
2. Lenggenger D, Weber A. Hepatitis E and the liver. *Gastroenterol Clin N Am* 2017; 46: 393-407.
3. Ibarra H, Riedemann S, Toledo C. Seguimientos de anticuerpos contra hepatitis A y E en una cohorte de niños de bajo nivel socioeconómico. *Rev Med Chile* 2006; 134: 139-44.
4. Chappuis F, Farinelli T, Deckx H, et al. Immunogenicity and estimation of antibody persistence following vaccination with an inactivated virosomal hepatitis A vaccine in adults: A 20-year follow-up study. *Vaccine* 2017; 35: 1448-54.
5. Clemente-Casares P, Ramos-Romero C, Ramírez-González E, Mas A. Hepatitis E Virus in industrialized countries: the silent threat. *Biomed Res Int* 2016; 2016: 9838041.
6. Sayed I, Vercouter A, Abdelwahab S, et al. Is hepatitis E virus an emerging problem in industrialized countries? *Hepatology* 2015; 62: 1883-92.
7. Sridhar S, Lau S, Woo P. Hepatitis E: A disease of reemerging importance. *J Formos Med Assoc* 2015; 114: 681-90.
8. Ibarra H, Riedemann S, Siegel F, et al. Hepatitis E virus in Chile. *Lancet* 1994; 344: 1501.
9. Wedemeyer H, Pischke S, Manns M. Pathogenesis and treatment of hepatitis E virus infection. *Gastroenterology* 2012; 142: 1388-97.

---

# HEPATITIS B

---

**Dra. Leyla Nazal Ortíz**

El virus responsable de la hepatitis B (VHB) es un virus ADN de la familia de los *Hepadnavirus* de 42 nm, capaz de resistir altas temperaturas y humedad. La infección por HVB afecta a 2 mil millones de personas a nivel mundial, principalmente en países en desarrollo. Entre 5 a 10% de los pacientes evolucionará a formas crónicas de la enfermedad, con riesgo de progresión a cirrosis y carcinoma hepatocelular. Se estima que la hepatitis por VHB es responsable de un millón de muertes al año por cirrosis o cáncer hepático.

## **Epidemiología**

La prevalencia de hepatitis B crónica varía según las regiones geográficas desde 1 a 20%. La cifra mayor se observa en China, Indonesia, Islas del Pacífico, África subsahariana, Asia Central, y entre aborígenes australianos. Se consideran regiones de endemicidad baja a aquellas con una prevalencia de antígeno de superficie B (HBsAg) de 0,1 a 2%, intermedia 2 a 7% y alta > 7%. Chile se considera un país con baja endemicidad, de acuerdo a los datos obtenidos de la Encuesta Nacional de Salud (ENS) 2009-2010, que reporta una seroprevalencia de 0,15% de la población. En Latinoamérica existen regiones con endemicidad intermedia y alta como la cuenca del Amazonas, región Noroeste de Argentina, Haití y República Dominicana. Se reconocen 8 genotipos del VHB, denominados de la A-H, cuya importancia radica en los diferentes patrones geográficos predominantes de cada uno de ellos.

## **Formas de contagio**

El virus de la hepatitis B puede ser transmitido por vía parenteral, percutánea, sexual y vertical. Se contagia principalmente por sangre, pudiendo estar presente también en bilis, deposiciones, leche materna, LCR, saliva, semen y sudor. Puede sobrevivir una semana en sangre seca en superficies al medio ambiente.

## **Clínica**

La hepatitis B tiene un período de incubación de 1 a 6 meses. La mayoría de los pacientes se recupera sin secuelas en un plazo de 2 a 4 meses y sólo 5 a 10% evolucionan a formas crónicas, siendo la progresión inversamente proporcional a la edad y más frecuente en inmunosuprimidos. En su fase aguda el 70% de los pacientes presenta hepatitis anictérica asintomática o con síntomas leves e inespecíficos, que pueden ser confundidos con un cuadro gripal. El 30% de los pacientes infectados en edad adulta desarrolla hepatitis icterica con síntomas similares a otras hepatitis agudas, tales como anorexia, náuseas, vómitos, fiebre baja, mialgias, artritis o artral-

gias y hepatomegalia sensible. Sólo 0,1 a 0,5% evoluciona a hepatitis fulminante, de elevada mortalidad, siendo algo más frecuente en mayores de 60 años. El 95% de los adultos que contraen hepatitis se recuperan por completo con eliminación espontánea del virus dentro de 6 meses. Solamente 5% desarrolla la forma crónica de hepatitis, con viremia persistente. Cuanto más joven es el paciente, mayor será el riesgo de evolucionar hacia la cronicidad, siendo de hasta 50% en niños menores de 5 años y 90% en recién nacidos de madres portadoras del virus.

Entre 10 a 20% de los pacientes presenta manifestaciones extrahepáticas de la enfermedad, siendo las más frecuentes la poliarteritis nodosa y nefropatía membranosa.

## **Historia natural**

La historia natural de la hepatitis crónica B da cuenta de 5 fases:

### ***Fase 1***

**Infección crónica HBeAg positiva** (previamente conocida como fase de inmunotolerancia): En esta fase se encuentra presente el antígeno E (HBeAg), altos niveles de ADN viral y transaminasas (TA) normales, sin evidencia de enfermedad hepática. Esta fase es más frecuente cuando la infección se adquiere en la infancia. Se puede extender por varios años, siendo una fase de alta infectividad. A nivel histológico hay mínima o nula necroinflamación o cirrosis.

### ***Fase 2***

**Hepatitis B crónica HBeAg positiva** (de clearance viral o inactivo): En esta fase sigue presente el HBeAg, los niveles de ADN son fluctuantes y las TA se encuentran elevadas. Histológicamente hay actividad inflamatoria moderada o severa por citotoxicidad de linfocitos T contra el antígeno core HBcAg y/o HBeAg. Esta fase dura semanas o años. Se presenta posterior a la fase 1 en niños que llegan a la vida adulta, o en adultos que se infectan. Los pacientes pueden presentar descompensación hepática como consecuencia de la vigorosa respuesta inmune. En esta fase puede producirse la seroconversión del HBeAg positivo a anticuerpos anti-HBe positivo y eliminación del HBeAg. La incidencia anual de seroconversión espontánea del paciente HBeAg positivo es de 2-15% dependiendo de factores como la edad, nivel de ALT y genotipo VHB. Otros pacientes progresan a fase de hepatitis B crónica HBeAg negativo por muchos años.

### ***Fase 3***

**Hepatitis crónica HBeAg negativo** (portador inactivo): Esta es una fase de latencia, en la cual ha desaparecido el HBeAg y aparecen anticuerpos anti HBeAg (anti-HBeAg). Hay niveles bajos o indetectables de ADN viral (menos de 2.000 UI/mL) y las TA están normales, con mínima enfermedad hepática en la biopsia, pero pudiendo haber cirrosis o fibrosis. En esta fase el riesgo de progresión a cirrosis o HCC es bajo, pudiendo progresar a hepatitis crónica B. Algunos pacientes pueden tener ADN mayor de 2.000 UI/mL, pero menor de 20.000 UI/mL con TA normales. En esta fase 1 a 3% de los pacientes eliminan HBsAg espontáneamente.



**Fase 4**

**Hepatitis crónica B HBeAg negativo** (fase de reactivación): Se caracteriza por incremento de niveles de ADN y TA en ausencia de HBeAg con aparición de anti-HBe, asociado a necro inflamación y fibrosis en biopsia. Algunos de estos pacientes presentan mutaciones de regiones promotoras de core o precore que abolen la expresión de HBeAg. En esta fase es poco habitual la remisión espontánea.

**Fase 5**

**Fase HBsAg negativo, o resolución de la enfermedad:** Caracterizada por HBsAg negativo y anti-HBc positivo con o sin niveles detectables de anticuerpos anti-antígeno de superficie (anti-HBs). Esta fase puede corresponder a infección oculta, donde la ausencia de HBsAg podría deberse a baja sensibilidad del método de screening. En esta fase las TA son normales y el ADN habitualmente indetectable. La pérdida de HBsAg disminuye el riesgo de progresión a cirrosis y aumenta la sobrevida. Si el paciente había desarrollado cirrosis debe continuar la pesquisa de HCC cada 6 meses. En este grupo puede producirse una reactivación frente a inmunosupresiones severas por incorporación del ADN al hepatocito.

**Cirrosis y hepatocarcinoma (HCC)**

El riesgo de progresión a cirrosis y HCC es variable y depende de la respuesta inmune del huésped. El desarrollo de HCC es uno de los principales riesgos en pacientes con VHB, pudiendo desarrollarse incluso en pacientes tratados con éxito. El riesgo en pacientes no tratados fluctúa entre 8 a 20% y en pacientes con cirrosis es 2 a 5% anual. Los adultos que adquirieron la infección en el periodo de recién nacido desarrollan carcinoma a una tasa de 5% por década, 100 veces más frecuente que en una persona sin infección por VHB.

Los factores asociados de progresión a hepatocarcinoma son carga de ADN-VHB elevada en forma prolongada, transaminasas elevadas y HBeAg positivo. El genotipo C del VHB y la coinfección con VHC (virus C) se asocian con mayor frecuencia a HCC. Otros factores de riesgo de mala evolución son: edad > a 40 años, sexo masculino, obesidad, síndrome metabólico, alcohol, tabaco, genotipo C y coinfección con VHC, VHD (virus D) y VIH. Los pacientes con alta carga viral tienen más riesgo de evolucionar a fibrosis, cirrosis y HCC y deben ser monitorizados cada 6 meses.

**Diagnóstico****1. Molecular**

La detección de ADN circulante en suero o plasma se asocia a infección activa e infectividad. Permite medir la replicación viral y monitorizar el tratamiento. La detección de genotipo permite orientar tratamiento ya que algunos responden mejor que otros a terapias antivirales.

## 2. Marcadores virológicos

Son esenciales para diagnóstico de VHB, se miden mediante técnicas de ELISA. Los marcadores utilizados son:

1. Antígeno de superficie del VHB (HBsAg).
2. Anticuerpo contra el antígeno core del VHB (Anti-HBcore IgM e IgG).
3. Antígeno “e” del VHB (HBeAg).
4. Anticuerpo contra el antígeno e (anti-HBeAg).
5. Anticuerpo contra el antígeno de superficie (anti-HBsAg).

En la infección aguda se detectan HBsAg y anticore IgM, los cuales aparecen precozmente y son detectables hasta por 6 meses. El HBeAg detecta alta replicación viral y se negativiza precozmente en infección aguda, seroconvirtiendo a anti-HBeAg (Figura 1).

La detección de anticuerpo anti-HBsAg orienta a la recuperación de la infección o vacunación (Tabla 1).

## Evaluación

La evaluación del paciente infectado por VHB se debe iniciar con una buena anamnesis y examen físico, orientados a pesquisar factores de riesgo y estigmas de daño crónico. En examen de laboratorio se deben incluir perfil hepático, coagulación y marcadores de replicación viral. La biopsia hepática está indicada para definir extensión de daño hepatocelular, si bien actualmente está siendo reemplazada por métodos no invasivos, tales como la elastografía (Fibroscan®), que mide la elasticidad en el tejido hepático y la imagen por fuerza de radiación acústica (ARFI®). Ambos métodos se correlacionan con el grado de fibrosis, si bien tienen como limitación el bajo poder de discriminación en estadios intermedios de fibrosis (METAVIR f2-3), y la sobreestimación del grado de fibrosis en hígados esteatósicos o inflamados.

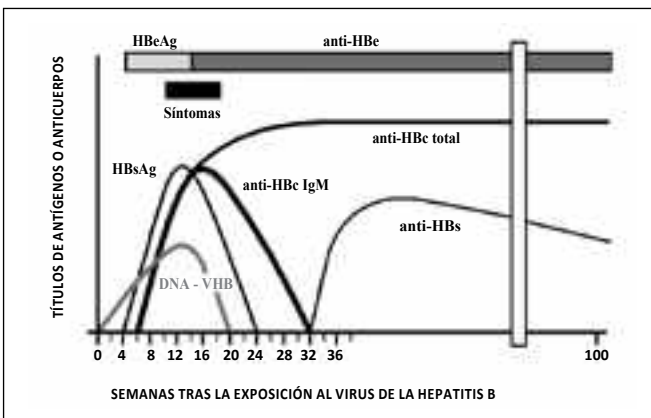


Figura 1. Evolución serológica.

Tabla 1. Interpretación hallazgos serológicos

HBsAg	HBeAg	Anticore total	Anticore IgM	antiHbs	antiHbe	ADN	TA	Histología	Interpretación
+/-	+	+	+	-	-	+++	+++		Hepatitis aguda
+	+	+	+/-	-	-	+++	+ /+++	H. crónica	Hepatitis crónica
+	-	+	+/-	-	+/-	++	+ /+++	H. crónica	Hepatitis crónica
+	+	+	-	-	-	++	-	Normal/ cambios mínimos	Tolerancia inmune Hep crónica HBeAg(+)
+	-	+	-	-	+	+/-	-	Normal/ Lesiones residuales	Portador inactivo Hepatitis crónica HbeAg(-)
-	-	+	-	+	+	-	-		Remisión
-	-	-	-	+	-	-	-		Vacunación

## Bases del tratamiento

El objetivo principal del tratamiento es disminuir la mortalidad e incrementar la sobrevida, logrando disminución de la inflamación y prevención de progresión a fibrosis y HCC. Otros objetivos son prevenir la transmisión madre-hijo, evitar reactivación de hepatitis B y manejo de manifestaciones extrahepáticas. En términos generales el objetivo en pacientes HBeAg positivos es lograr: a) La negativización del HBeAg y seroconversión a anti-HBe (respuesta serológica); b) La normalización de las TA (respuesta bioquímica) y c) Mantener una carga viral ADN-VHB indetectable o muy baja (respuesta virológica).

El objetivo serológico óptimo es la desaparición de HBsAg y seroconversión a anticuerpos anti HBs, es decir, la erradicación de la infección viral. Este último es rara vez logrado, ya que el VHB se incorpora al núcleo de los hepatocitos infectados, en forma de ADN circular cerrado covalente (ccc DNA).

### Indicaciones de tratamiento

Los criterios para definir el tratamiento son el estado del HBeAg, los niveles de TA, el nivel de ADN viral y el daño histológico.

Las indicaciones convencionales de tratamiento según las Guías EASL de 2017 son:

- Paciente con hepatitis crónica HBeAg positivo o negativo con carga viral > 2.000 IU/mL, transaminasas elevadas y evidencia de necroinflamación en la biopsia.
- Pacientes cirróticos con ADN detectable independiente del valor de la carga viral.

- Pacientes con carga viral >20.000 IU/ML y TA > 2 veces valor normal (VVN) independiente de los hallazgos histológicos.

Otras indicaciones potenciales de tratamiento son:

- Paciente mayor de 30 años con hepatitis crónica HBeAg positivo con carga viral elevada > 20.000 IU/mL, transaminasas persistentemente normales, independiente de hallazgos histológicos.
- Paciente con historia familiar de HCC o cirrosis o manifestaciones extrahepáticas, independiente de que no cumplan los criterios anteriormente expuestos.

Los métodos no invasivos validados permiten a su vez definir otras potenciales indicaciones de tratamiento, tales como pacientes con hepatitis crónica y TA normales con elastografía con valor > 9 kPa, o con TA elevadas menos de 5 VVN y elastografía con valor > 12 kPa.

### ***Tratamiento en hepatitis aguda***

EL 95% de estos pacientes no requiere tratamiento y se recuperará en forma espontánea.

Los pacientes con hepatitis severa (coagulopatía con INR >1,5 o hiperbilirrubinemia significativa por más de 4 semanas) o hepatitis fulminante, deben ser tratados con análogos de nucleos(t)idos y considerar trasplante hepático.

### ***Tratamiento de paciente con inmunosupresores o quimioterapia (QT)***

Estos pacientes deben ser estudiados antes del inicio del inmunosupresor o QT: Si el paciente es HBsAg (+) debe tratarse con TFD (tenofovir difumarato), TAF (tenofovir alafenamida) o ETV (entecavir), manteniendo el tratamiento hasta 12 meses después de suspender el inmunosupresor (18 meses en caso de Rituximab) y posteriormente seguir cada 3 a 6 meses con TA y ADN VHB.

Si el paciente es HBsAg (-) con ac. anti-HBc (+): tratar con el mismo esquema si ADN VHB es detectable. Si el ADN es indetectable, se recomienda seguimiento con ADN VHB y TA cada 1 a 3 meses, para tratar en caso de reactivación.

Algunos autores recomiendan tratar, independiente de la carga viral si la inmunosupresión va a ser intensa y prolongada (ej: rituximab o trasplante de médula ósea).

### ***Seguimiento***

Pacientes en Fase 1 o 2 (portadores inactivos) se deben monitorizar cada 3 a 6 meses. Se debe tener en consideración edad del paciente, fluctuación de TA, historia familiar de cirrosis o HCC, histología y comorbilidades. Considerar tratamiento en pacientes con histología o método no invasivo sugerente de fibrosis avanzada o cirrosis.

### ***Estrategias de tratamiento***

Se debe lograr la supresión viral con fármacos de actividad potente y alta barrera genética a la resistencia. Habitualmente se mantiene por períodos indefinidos dado que no se logra supresión viral. El Peginterferón puede lograr supresión viral y finalizar tratamiento a las 48 semanas, posterior a la seroconversión de HBeAg en pacientes positivos y en pacientes seleccionados genotipo A y B.

## Fármacos disponibles

Las fármacos disponibles aprobados para el tratamiento de la HVB crónica son: Interferón estándar y Peginterferón, con efecto antiviral directo (inhibición de la síntesis de ADN viral y activación de enzimas antivirales) e indirecto (inmunomoduladores) y los fármacos orales: análogos de nucleósidos (lamivudina, telvibudina y entecavir) y nucleótidos (tenofovir difumarato, tenofovir alafenamida y adefovir) (Tabla 2).

Para la elección de antiviral se debe considerar potencia, perfil de resistencia y costos.

Los efectos adversos son escasos, pero se ha reportado acidosis láctica en pacientes con marcada insuficiencia hepática con uso de entecavir, y nefrotoxicidad con tenofovir difumarato. La principal ventaja del Peginterferón alfa 2a es la mayor tasa de seroconversión HBeAg y aclaramiento de HBsAg a los 12 meses de tratamiento, con ausencia de resistencia. Sin embargo, tiene importantes efectos adversos, por lo que se recomienda principalmente en pacientes jóvenes, sin comorbilidades, con coinfección con VHC y baja carga viral. Los análogos de nucleos(t)idos se prefieren por su potente efecto antiviral y buena tolerancia. Su principal desventaja es la necesidad de tratamiento prolongado y la generación de cepas resistentes, en especial con lamivudina (65 a 70% de resistencia a 5 años).

Actualmente, se consideran fármacos de primera línea Peginterferón, entecavir y tenofovir. Entecavir y tenofovir tiene menor riesgo de resistencia comparados con los otros nucleos(t)idos disponibles. Ambos son la única opción en subgrupos de pacientes como los cirróticos descompensados, trasplantados hepáticos, con hepatitis B aguda, exacerbación severa o con manifestaciones extrahepáticas. El tenofovir a su vez es un potente antiviral en coinfectados con VIH. No hay diferencia entre los distintos genotipos con respecto a respuesta terapéutica. Se prefieren ETV o TAF vs TDF en pacientes mayores de 60 años, con uso crónico de esteroides, osteoporosis y falla renal (eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), fósforo < 2,5 mg/dl o hemodiálisis.

**Tabla 2. Fármacos disponibles**

Droga	Tipo droga	Dosis
Interferón alfa 2 a	Inmunomodulador	10 mill UI 3v/sem o 5 mill UI sem sc x 16 a 24 sem
Peginterferón alfa 2 a	Inmunomodulador	180 ug/sem sc x 48 sem
Peginterferón alfa 2 b	Inmunomodulador	1-1,5 mg/kg/sem sc x 48 sem
Lamivudina	Análogo nucleósido	100 mg/día vo
Adefovir dipivoxil	Análogo nucleótido	10 mg/día vo
Entecavir	Análogo nucleósido	0,5 mg/día vo (1 mg/d en resistencia a lamivudina)
Telvibudina	Análogo nucleósido	600 mg/día vo
Tenofovir difumarato	Análogo nucleósido	300 mg/día vo
Tenofovir alafenamida	Análogo nucleótido	25 mg/día vo

### ***Seguimiento de pacientes en tratamiento***

Los pacientes tratados con Peginterferón deben seguirse con hemograma, perfil renal y hepático, tiempo de protrombina (TP) a la 1<sup>a</sup>, 2<sup>a</sup> y 4<sup>a</sup> semanas de inicio de tratamiento, posteriormente en forma mensual y con TSH y carga viral cada 3 meses. Los pacientes en tratamiento con análogos de nucleos(t)idos deben monitorizarse con función hepática y renal, TP, TSH y carga viral el primer mes y posteriormente cada 3 meses.

La cuantificación de HBsAg es útil para monitorizar respuesta a Peginterferón y predecir evolución. Niveles bajos de HBsAg < a 100 UI/ml durante 6 meses se puede considerar marcador de respuesta sostenida en tratamiento con análogos de nucleos(t)idos. La ausencia de declinación a las 12 semanas en pacientes tratados con Peginterferón predice no respuesta y debe suspenderse la terapia.

### **Prevención**

La forma más eficaz de prevenir la infección por hepatitis B es la vacunación, cuya efectividad es de 95% en pacientes inmunocompetentes. La vacunación disminuye la incidencia de hepatitis aguda, prevalencia de portadores de HBsAg y la incidencia de hepatocarcinoma.

Se recomienda vacunación a todos los recién nacidos de madres portadoras de HBsAg, contacto familiar de portadores crónicos o agudos, personal de salud, y grupos de riesgo.

### **Hepatitis D (VHD)**

El virus de la hepatitis D es un virus ARN que requiere la presencia de hepatitis B para producir infección. Existen 3 genotipos, siendo el 3 el más frecuente en América del Sur. En nuestro país no se han informado casos.

Se estima que 5% de los pacientes infectados con virus B presentan concomitantemente infección por virus D. La infección puede adquirirse en forma simultánea con el VHB, o como sobreinfección en portadores crónicos de hepatitis B. La presentación clínica en los episodios agudos es indistinguible de otras hepatitis, siendo asintomática en 80 a 90% de los pacientes, con 1% de hepatitis fulminante. En los casos de coinfección aguda el pronóstico es muy bueno, con 90% de erradicación de ambos virus. Menos del 5% evolucionará a la cronicidad.

Cuando un portador crónico de VHB se sobreinfecta con virus D puede evolucionar en 5% de los casos a hepatitis fulminante, con 80 a 90% de desarrollo de cronicidad. La coexistencia de ambos virus acelera la progresión a cirrosis y hepatocarcinoma; siendo factores de mal pronóstico la duración de la hepatitis B, consumo de alcohol y edad.

La transmisión del virus es principalmente vía parenteral, siendo menos frecuente la infección por vía sexual o perinatal.

El diagnóstico se sospecha frente a elevación de IgM anti-VHD en los casos agudos, e IgG en casos crónicos. Para el diagnóstico de certeza se requiere medición

de RNA viral. Es importante señalar que si bien se requiere la presencia de HbsAg para la replicación del virus D, sus niveles pueden estar suprimidos o ser indetectables durante la replicación activa del virus D.

No hay tratamiento específico para la infección aguda ni crónica por el VHD. En casos de replicación persistente, se ha utilizado interferón alfa pegilado, único fármaco que ha demostrado eficacia contra el VHD. Tampoco está definida la duración del tratamiento, siendo en general, mantenerlo por períodos prolongados.

La prevención se realiza mediante la prevención de VHB, es decir, evitando factores de riesgo y promoviendo la vacunación contra hepatitis B.

## Referencias

1. Scaglioni S, Lok A. Effectiveness of hepatitis B treatment in clinical practice. *Gastroenterology* 2012; 142: 1360-8.
2. Castera L. Hepatitis B: are non-invasive markers of liver fibrosis reliable? *Liver Int* 2014; 34 (Suppl 1): 91-6.
3. Marcellin P, Gane E, Buti M, et al. Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5 year open-label follow-up study. *Lancet* 2013; 381: 468-75.
4. Yapali S, Talaat N, Lok A. Management of hepatitis B: our practice and how relates to the guidelines. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 16-26.
5. Gao L, Trinh H, Li J, Nguyen M. Tenofovir is superior to entecavir for achieving complete viral suppression in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients with high HBV DNA. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39: 629-37.
6. Martinot-Peignoux M, Lapalus M, Asselah T, Marcellin P. HBsAg quantification useful for monitoring natural history and treatment outcome. *Liver Int* 2014; 34 (Suppl 1): 97-107.
7. Buster E, Hansen B, Lau G, et al. Factors that predict response of patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B to peg-interferon alfa. *Gastroenterology* 2009; 137: 2002-9.
8. European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2017; 67: 370-98.
9. Wu C, Lin J, Ho H, et al. Association of nucleos(t)ide analogue therapy with reduced risk of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B: a nationwide cohort study. *Gastroenterology* 2014; 147: 143-51.
10. Ministerio de Salud, Chile. Guía clínica: manejo y tratamiento de la infección crónica por virus de la hepatitis B. 2013. [http://web.minsal.cl/wp-content/uploads/2015/10/GUIA-CLINICA-HEPATITIS-B\\_web.pdf](http://web.minsal.cl/wp-content/uploads/2015/10/GUIA-CLINICA-HEPATITIS-B_web.pdf)

---

# HEPATITIS C

---

*Dr. Alejandro Soza Ried*

## **Introducción**

A principios de los '70 se describió que un gran número de casos de hepatitis post-transfusionales no eran explicadas ni por el virus de la hepatitis A ni B. Este presunto virus, llamado no-A no-B, fue finalmente identificado a fines de los '80. Este descubrimiento llevó al desarrollo de métodos diagnósticos que prácticamente eliminaron la hepatitis post-transfusional durante la década de los '90. En forma paralela, se aprueba el uso de interferón como tratamiento de la infección, a lo que se suma la ribavirina en 1998. El año 2000 se aprueba el uso del interferón pegilado, que mejora la farmacocinética del interferón y permite su uso a través de inyecciones una vez en lugar de 3 veces por semana. El desarrollo del replicón en 1999, permitió estudiar en detalle el ciclo replicativo del virus, abriendo la puerta para el desarrollo ulterior de terapias con acción directa contra blancos virales como la proteasa, la polimerasa y NS5A, produciendo la revolución de la terapia de esta infección, lográndose desde 2014 el tratamiento y curación viral con altísima efectividad (95%), con terapias simples y bien toleradas.

## **Epidemiología**

Se estima que en el mundo existen aproximadamente 170 millones de individuos infectados con el virus de la hepatitis C (HCV), lo que representa el 2,8% de la población mundial. Existen importantes variaciones regionales, con países como Egipto con prevalencia tan alta como 15%. En Chile, la prevalencia poblacional está entre 0,03 y 1,1%, estimándose que podrían existir alrededor de 50.000 personas infectadas, de las cuales el 90% no está diagnosticado.

La principal vía de transmisión del HCV es la sangre. La transfusión de productos sanguíneos antes del tamizaje en los bancos de sangre fue una de las principales vías de transmisión. En Chile, es obligatorio chequear serología de este virus desde el 1 de enero de 1996 en donantes de sangre, por lo que cualquier persona que haya recibido sangre o derivados antes de esta fecha está en riesgo de estar infectado. Otras formas de transmisión sanguínea incluyen la transmisión en centros de diálisis, las inyecciones (antes de la implementación de las precauciones universales), trasplante de órganos, accidentes corto-punzantes en personal sanitario, tatuajes y piercing. Sin embargo, una de las vías más frecuentes de transmisión, particularmente en Norteamérica y Europa, es el uso de drogas intravenosas con jeringas contaminadas, vía de transmisión infrecuente en nuestro país. Es relevante mencionar que en Chile el 40% de los pacientes no admite ninguno de los factores de riesgo habituales. En estos pacientes la vía más probable de transmisión es el uso de inyecciones no seguras en el pasado. Si bien la transmisión sexual se considera excepcional, en los últimos años se ha hecho evidente que el HCV puede transmitirse por vía sexual



en hombres que tienen sexo con hombres, independientemente de si tienen o no co-infección con HIV. La transmisión vertical, de la madre infectada al feto, es posible, pero infrecuente (4 a 5%) y su riesgo no es afectado por la vía del parto (vaginal o cesárea).

## **Etiopatogenia**

El HCV pertenece a la familia *Hepacivirus* que contiene una hebra de RNA de sentido positivo. Este virus tiene forma esférica y su diámetro *in vivo* es de 40 a 80 nm. Tiene una envoltura derivada de las membranas celulares del huésped.

El ciclo de vida del HCV comienza con la entrada del virus a la célula con un tropismo que restringe la infección principalmente a hepatocitos. El RNA viral en el citoplasma es procesado por la maquinaria celular como si fuera un RNA mensajero, uniéndose al ribosoma iniciando el proceso de traducción que produce una proteína única que, a su vez, es procesada por proteasas del huésped y del virus para generar proteínas estructurales y no estructurales.

La misma hebra de RNA genómico se replica mediante la polimerasa (NS5B). La polimerasa del HCV no tiene actividad correctora, lo que origina una alta tasa de mutaciones, llevando a una alta variabilidad genética que se expresa a nivel poblacional en los diferentes genotipos virales, que se clasifican de 1 a 6 con subtipos designados con letras minúsculas. En Chile, el 80% de los pacientes tienen el genotipo 1b. A nivel individual esta variabilidad genera la existencia de cuasiespecies virales que permiten el desarrollo de resistencia a antivirales.

## **Manifestaciones clínicas**

### ***Infección aguda***

La infección por HCV es habitualmente poco sintomática en las primeras etapas de la infección. La infección se clasifica convencionalmente en una etapa aguda que incluye los primeros 6 meses desde la infección y una fase crónica que es posterior. Existen síntomas hepáticos y extrahepáticos.

Es habitualmente asintomática. Cuando hay síntomas, son generalmente leves e indistinguibles de una hepatitis aguda de otra etiología: fatiga, síntomas gripales, ictericia (que puede ir desde las 2 a las 12 semanas post-infección). En la práctica clínica la infección aguda debe sospecharse en cualquier persona con evidencias de hepatitis aguda (elevación de aminotransferasas) y ausencia de una causa habitual, particularmente en personas con factores de riesgo como uso de drogas intravenosas, antecedente de accidente corto-punzante y hombres que tienen sexo con hombres. El RNA viral es detectable a partir de la semana 1 a 3 y la seroconversión (aparición de anticuerpos) puede tomar desde 4 a 10 semanas. Si bien algunos pacientes pueden presentar una resolución espontánea de la infección, la mayoría (55 a 85%) de los pacientes progresa a una infección crónica, definida convencionalmente como persistencia del RNA en sangre por más de 6 meses desde la infección.

### ***Infección crónica***

La fase crónica de la infección puede durar años o décadas y tiene una evolución variable. La mayoría de los pacientes son asintomáticos o tienen síntomas inespecíficos como fatigabilidad, náuseas, baja de peso y artralgia. La tasa de desarrollo de cirrosis a 20 años es de 16% y típicamente es más rápida en el sexo masculino, en pacientes con obesidad o diabetes, en coinfectados con HIV y en personas que beben alcohol. Una vez que ya se ha desarrollado la cirrosis, el riesgo de descompensación, desarrollo de carcinoma hepatocelular y mortalidad aumentan en forma importante. La descompensación más frecuente es el desarrollo de ascitis, seguido por hemorragia variceal, infección bacteriana y encefalopatía hepática. Los síntomas de la cirrosis por hepatitis C son indistinguibles de los de la cirrosis por otras etiologías.

### ***Manifestaciones extrahepáticas***

La crioglobulinemia mixta esencial (tipo II) es una manifestación hematológica que se puede encontrar en 20 a 50% de los pacientes infectados, sin embargo, se manifiesta con los síntomas clínicos de fatigabilidad, artralgia y vasculitis en sólo 4 a 10%. La vasculitis típicamente se manifiesta como un púrpura palpable en extremidades inferiores (vasculitis leucocitoclástica). Menos frecuentemente se puede manifestar con neuropatía periférica o enfermedad renal (glomerulonefritis membranoproliferativa). La hepatitis C se ha asociado a desarrollo de linfoma de células B.

En la infección por HCV se describe un mayor riesgo de insulino resistencia y diabetes. Asimismo, hay manifestaciones dermatológicas fuertemente asociadas a esta infección, como la porfiria cutánea tarda, el liquen plano y el prurito. Una serie de otras manifestaciones se han asociado a esta infección, entre las que se cuentan enfermedades autoinmunes (tiroiditis, sialoadenitis) y aumento del riesgo cardiovascular.

## **Enfoque diagnóstico**

### ***Población en riesgo***

El diagnóstico de hepatitis C debe sospecharse en todo paciente con factores de riesgo de la infección: personas que han recibido transfusiones de productos sanguíneo (u órganos) antes de 1996 en nuestro país, uso de drogas intravenosas o nasales (aunque haya sido sólo en una ocasión), hemodiálisis, accidentes cortopunzantes, hijos de madres infectadas con HCV, personas que han estado privadas de libertad, individuos infectados con HIV, personas con tatuajes en lugares no regulados y elevación no explicada de aminotransferasas. La estrategia de focalizar el diagnóstico en estos grupos de mayor riesgo, si bien es efectiva, no ha permitido expandir lo suficiente el diagnóstico, por lo que en la actualidad diversos países han adoptado la estrategia de expandir el diagnóstico por cohortes de edad. En nuestro país se recomienda realizar una serología en todas las personas mayores de 45 años una vez en la vida, independiente de la presencia de otros factores de riesgo.

### ***Serología***

El examen de tamizaje más utilizado en la actualidad es un inmunoensayo enzimático (EIA) de tercera generación que detecta anticuerpos dirigidos a proteínas virales

estructurales y no estructurales. Estos ensayos son altamente específicos (> 99%), pero tiene un valor predictivo positivo bajo en poblaciones de baja prevalencia, lo que implica que es un examen muy bueno para descartar la infección si el resultado es negativo, pero que debe confirmarse con un test adicional si sale positivo debido a las altas tasas de falsos positivos. Pueden ocurrir algunos falsos negativos en el contexto de inmunosupresión importante, hemodiálisis o en infección aguda antes de la seroconversión. Existen exámenes complementarios para confirmar la serología, como el RIBA (inmunoblot recombinante), pero estos no se realizan habitualmente en la práctica clínica.

### ***Determinación de viremia***

Debe realizarse en todo paciente con serología positiva para confirmar la infección. La determinación se realiza habitualmente por amplificación mediante reacción de polimerasa en cadena y puede ser cualitativa o cuantitativa (carga viral). Además, de ser importante en la confirmación diagnóstica, la determinación de la viremia es clave en el monitoreo del tratamiento antiviral. Se debe tener presente que se deben utilizar ensayos estandarizados en unidades internacionales por mL y con sensibilidad del orden de 10 IU/mL.

### ***Genotipificación***

El *gold standard* para determinar el genotipo viral es la secuenciación directa, sin embargo, en la clínica se utilizan métodos como hibridación reversa con oligonucleótidos. La determinación del genotipo y subtipo viral permite individualizar la terapia utilizando los antivirales con acción específica para cada variante. En la actualidad se encuentra disponible cada vez más antivirales con acción pangentópica, lo que permite aventurar que en el futuro la utilidad clínica de esta determinación será limitada.

### ***Determinación de etapa de fibrosis hepática***

Un paso muy importante en el manejo de la persona infectada con HCV es la evaluación de la etapa de fibrosis hepática, particularmente la detección de fibrosis hepática avanzada. La biopsia hepática se considera el *gold standard*, permitiendo determinar el grado de inflamación y la etapa de fibrosis, así como también la presencia de factores adicionales como esteatosis, esteato-hepatitis o depósitos de hierro. Uno de los sistemas más utilizados para uniformar el reporte de la histología es el sistema METAVIR, que clasifica la inflamación con un score numérico de 0 a 3 y la fibrosis de 0 a 4, siendo 4 equivalente a cirrosis. La biopsia hepática tiene limitaciones, como variabilidad con muestras de menos de 25 mm de longitud y el riesgo de complicaciones graves en 0,5% de los procedimientos. Afortunadamente se cuenta con exámenes no invasivos para la determinación de la fibrosis, los que pueden ser “físicos” o marcadores serológicos. Dentro de los exámenes “físicos”, el más utilizado es la elastografía transiente (FibroScan<sup>®</sup>) que permite estimar la etapa de fibrosis hepática en un procedimiento corto, de resultados inmediatos y simple de realizar. Tiene buen rendimiento para los valores extremos de fibrosis (fibrosis leve o cirrosis), con valores mayores de 14 kPa correspondientes a cirrosis. Los exámenes serológicos incluyen diversas combinaciones de marcadores directos de fibrosis

y marcadores indirectos (recuento de plaquetas, aminotransferasas, etc.). El APRI (índice de relación de AST a plaquetas) es un ejemplo de un índice de fácil cálculo y uso en la práctica clínica diaria (Figura 1). Lo ideal es utilizar un método no invasivo como el Fibroscan complementándolo con un método serológico como el APRI y reservar la biopsia hepática sólo para aquellos casos en que no hay concordancia entre los dos métodos.

## Tratamiento

### Objetivos e indicación

Le meta primaria del tratamiento es reducir o eliminar las complicaciones de la infección crónica (cirrosis y sus complicaciones, carcinoma hepatocelular, manifestaciones extrahepáticas y muerte). Para lograr este objetivo, el tratamiento se enfoca en lograr la curación viral o respuesta virológica sostenida (RVS), definida como RNA viral indetectable luego de 12 semanas de terminado el tratamiento. El hecho de lograr una RVS se asocia a reducción de la mortalidad y de todas las complicaciones de la infección por HCV. Todo paciente infectado debe ser evaluado para tratamiento, pero las limitaciones del precio de los tratamientos actuales muchas veces hacen que se empleen criterios de priorización basados en el grado de fibrosis hepática o la presencia de manifestaciones extrahepáticas.

### Evaluación pre-tratamiento

Se requiere confirmar y cuantificar la viremia antes de iniciar el tratamiento con una carga viral y determinar el genotipo viral, aunque con las terapias más nuevas (pangenotípicas), esto último podría resultar innecesario. Un paso clave antes de iniciar el tratamiento es la determinación de la etapa de fibrosis hepática, ya que los pacientes con fibrosis hepática avanzada o cirrosis, habitualmente requieren un esquema antiviral diferente (hay menor respuesta a la terapia) y adicionalmente requieren una evaluación de las complicaciones de la cirrosis como efectuar tamizaje de várices esofágicas y de hepatocarcinoma.

$$\text{APRI} = \frac{\frac{\text{GOT}}{\text{VMN GOT}}}{\text{Plaquetas } \left(\frac{10^9}{\text{mL}}\right)} \times 100$$

Ejemplo: GOT 90 (VN < 30), plaquetas 120.000

$$\text{APRI} = \frac{\frac{90}{30}}{120} \times 100 = \frac{3}{120} \times 100 = 2,5$$

#### Interpretación

- < 0,5: Descarta fibrosis significativa (F0-F1)
- > 1,5: Fibrosis significativa (F2-F4)
- > 2: Cirrosis (F4)

**Figura 1.** Cálculo del APRI (*AST to platelet ratio index*), que permite con dos exámenes habitualmente disponibles evaluar la etapa de fibrosis hepática.

### Esquemas antivirales

El uso del interferón asociado a ribavirina, que fue el tratamiento empleado durante más de 20 años, ya se considera obsoleto con la disponibilidad de las nuevas terapias de acción antiviral directa. En la Tabla 1 se describen las características de las diferentes clases de antivirales. Los esquemas han ido variando muy rápidamente a medida que se aprueban nuevas drogas más potentes, más seguras, con menos resistencia y con menos interacciones medicamentosas. Existen varios esquemas antivirales que son considerados actualmente como de primera línea. En la Figura 2 se muestra el esquema actual de tratamiento sugerido en la Guía Chilena de Manejo de la Hepatitis C (2015). Estos esquemas han ido variando en forma rápida y por lo tanto, deben consultarse las guías actualizadas a la hora de elegir el mejor tratamiento para un paciente. Algunas consideraciones en relación con las terapias:

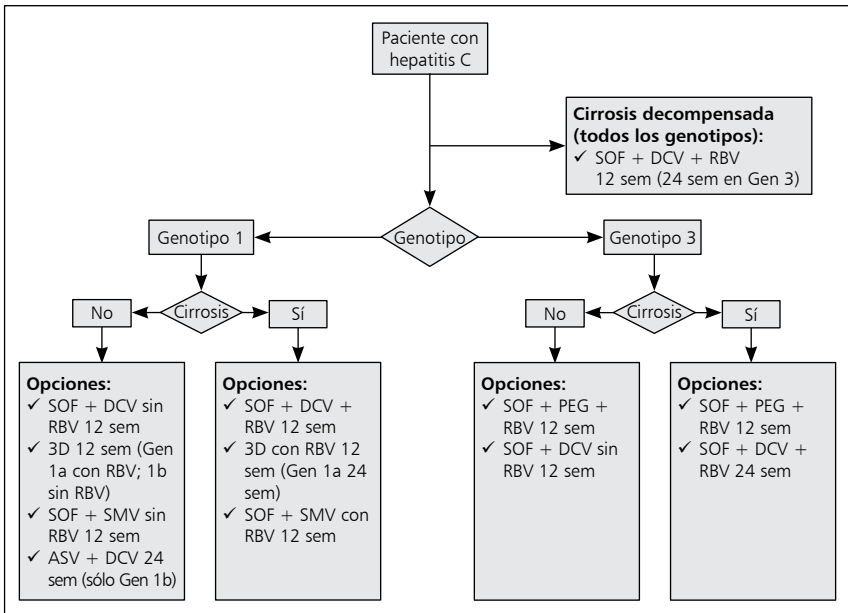
- El tratamiento en general debe ser combinado (dos o más antivirales) para prevenir la selección de variantes resistentes.
- Los esquemas actuales logran una RVS de más de 90 a 95% en la mayor parte de las poblaciones tratadas con mínimos efectos adversos.

**Tabla 1. Características generales de las diversas clases de antivirales directos**

Característica	Inhibidores de proteasa	Inhibidores de polimerasa nucleos(t)ídicos	Inhibidores de polimerasa NO nucleos(t)ídicos	Inhibidores de NSSA
Potencia	Alta, variable entre genotipos	Moderada-alta; consistente entre genotipos y subtipos	Variable; variable entre genotipos	Alta, actúa en varios genotipos
Barrera de resistencia	Baja 1a < 1b	Alta 1a = 1b	Muy baja 1a < 1b	Baja 1a < 1b
Potencial de interacción con drogas	Alto	Bajo	Variable	Bajo a moderado
Toxicidad	<i>Rash</i> ; anemia; ↑ bilirrubina	Mitocondrial; interacciones con nucleótidos (anti-retrovirales)	Variable	Variable
Farmacocinética	Variable; QD a TID	QD	Variable; QD a TID	QD
Comentario	IP de 2ª generación: Menos resistencia, pangentotípicos	Blanco único; bien tolerados. No pueden usarse en falla renal	Muchos blancos diferentes	Múltiples modos de acción antiviral
Ejemplos de drogas	Voxilaprevir, grazoprevir, asunaprevir	Sofosbuvir	Dasbuvir	Velpatasvir, ledipasvir, ombitasvir

TID: 3 veces al día. QD: una vez al día.

- La duración de tratamiento más habitual es de 12 semanas, pero puede ser reducida a 8 semanas con algunos esquemas en pacientes con factores predictores de respuesta positivos y puede tener que alargarse a 24 semanas en pacientes con factores predictores de mala respuesta como cirrosis descompensada o falla previa a terapia antiviral.
- El uso de ribavirina como medicamento adyuvante del tratamiento (para disminuir recaídas) se ha ido restringiendo cada vez más en la medida que los esquemas tienen mayor potencia. Esto es lo ideal, debido a que la ribavirina se asocia a desarrollo de fatigabilidad, anemia, prurito y *rash* cutáneo, entre otros efectos adversos.
- Cuando un esquema requiere del uso de ribavirina, habitualmente su uso aumenta la RVS, pero una alternativa a su uso es la prolongación al doble de la duración de la terapia (p. ej. de 12 a 24 semanas).
- Antes de iniciar cualquier terapia antiviral se deben revisar potenciales interacciones medicamentosas, las que pueden ser revisadas en bases de datos como la de la Universidad de Liverpool ([www.hep-druginteractions.org](http://www.hep-druginteractions.org)). Una interacción relevante de recordar es la de sofosbuvir con amiodarona, asociación que no se recomienda por el riesgo de arritmias graves.



**Figura 2.** Algoritmo de tratamiento de primera línea de hepatitis C. Se incluyen genotipos 1 y 3 (> 95% de los pacientes en Chile). Abreviaciones: SOF: Sofosbuvir 400 mg/d; DCV: Daclatasvir 60 mg/d; ASV: Asunaprevir 100 mg c/12 h; 3D: Paritaprevir/ritonavir/ombitasvir 150/100/25 mg/d + dasabuvir 250 mg c/12 h; RBV: Ribavirina (1.000 mg/d en < 75 kg, 1.200 mg/d en > 75 kg); PEG: Peginterferón alfa 2a ó 2b; SMV: Simeprevir 150 mg/d. La indicación debe considerar interacciones medicamentosas, función renal, comorbilidades e historia de terapias previas entre otros factores.

### ***Poblaciones especiales***

Los pacientes con cirrosis hepática descompensada se benefician de ser tratados con las terapias actuales, sin embargo, se recomienda que pacientes sean manejados por un grupo con disponibilidad de trasplante hepático. El uso de inhibidores de proteasa no se recomienda en estos pacientes. En pacientes con insuficiencia renal se debe tener especial cuidado con el uso de algunos antivirales como el sofosbuvir, que está contraindicado cuando hay una depuración de creatinina  $< 30$  mL/min. En la actualidad se considera que los pacientes co-infectados con HIV deben tratarse de similar forma a los no co-infectados, considerando la posibilidad de interacciones de los antivirales con la terapia anti-retroviral.

### ***Seguimiento post-tratamiento***

Los pacientes con fibrosis hepática leve que logran una RVS pueden considerarse curados y sólo se debe educar en los factores de riesgo de volver a adquirir la infección. Si el paciente tiene fibrosis hepática avanzada o cirrosis, requiere un seguimiento periódico, poniendo énfasis en la vigilancia de desarrollo de hepatocarcinoma con una ecotomografía abdominal cada 6 meses. Si bien la RVS se asocia a una disminución del riesgo de desarrollo de cáncer hepático, éste sigue presente.

## **Prevención**

Afortunadamente las vías de transmisión más frecuentes en nuestro país (post-transfusional y asociada a procedimientos médicos/inyecciones no seguras) no representan un problema significativo en la actualidad. En el colectivo de hombres que tienen sexo con hombres (independiente de si están co-infectados o no con HIV), existe un riesgo aumentado de transmisión de HCV, lo que estamos viendo en nuestro país también. Dado que no existe una vacuna preventiva para este virus, sólo las medidas de educación en esta población pueden frenar su transmisión. Si bien la terapia en la actualidad es altamente efectiva y simple, el tratamiento masivo se está considerando como una medida preventiva para evitar la transmisión de la enfermedad.

## **Referencias**

1. Choo Q, Kuo G, Weiner A, et al. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* 1989; 244: 359-62.
2. Soza A, López-Lastra M. Hepatitis C en Chile: magnitud del problema. *Rev Med Chile* 2006; 134: 777-88.
3. Soza A, Arrese M, González R, et al. Clinical and epidemiological features of 147 Chilean patients with chronic hepatitis C. *Ann Hepatol* 2004; 3: 146-51.
4. Scheel T, Rice C. Understanding the hepatitis C virus life cycle paves the way for highly effective therapies. *Nat Med* 2013; 19: 837-49.
5. Tang L, Marcell L, Kottlil S. Systemic manifestations of hepatitis C infection. *Infect Agent Cancer* 2016; 11: 29.

6. AASLD/IDSA HCV Guidance Panel. Hepatitis C guidance: AASLD-IDSA recommendations for testing, managing, and treating adults infected with hepatitis C virus. *Hepatology* 2015; 62: 932-54.
7. European Association for Study of Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2014; 60: 392-420.
8. Mücke M, Mücke V, Lange C, Zeuzem S. Special populations: treating hepatitis C in patients with decompensated cirrhosis and/or advanced renal impairment. *Liver Int* 2017; 37 (Suppl 1): 19-25.
9. El-Serag H, Kanwal F, Richardson P, Kramer J. Risk of hepatocellular carcinoma after sustained virological response in Veterans with hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2016; 64: 130-7.
10. Ayoub H, Abu-Raddad L. Impact of treatment on hepatitis C virus transmission and incidence in Egypt: A case for treatment as prevention. *J Viral Hepat* 2017; 24: 486-95.



---

# HEPATITIS AUTOINMUNE

---

*Dr. Javier Brahm Barril*

El término de Hepatitis Autoinmune (HAI) fue acuñado por primera vez en 1965 y aceptado oficialmente en 1993, desarrollado en todos estos años a partir del término “hepatitis crónica activa”, de sospechada etiología autoinmune.

El origen de las enfermedades autoinmunes es un proceso multifactorial, en el que probablemente los factores genéticos tengan un rol predisponente fundamental, relacionados a determinados haplotipos del sistema HLA (B8, DR3 y DR4). Esto explica que en muchos casos sean factores externos, como fármacos e infecciones virales entre otros, los que inician el proceso patogénico en estos pacientes.

La prevalencia de esta enfermedad no es bien conocida, estimándose en 2-17 casos por 100.000 habitantes, pudiendo afectar a todos los grupos étnicos. Su diagnóstico inicial se establece habitualmente entre los 20-40 años, aunque la enfermedad puede aparecer a cualquier edad. Si bien afecta a ambos géneros, las mujeres la padecen con bastante mayor frecuencia (4-6:1).

## **Presentación clínica**

Las presentaciones clínicas de la HAI son muy variadas, incluyendo formas asintomáticas detectadas solo por alteraciones en exámenes de laboratorio de rutina. Sin embargo, la mayoría de los pacientes (40-50%) presentan síntomas evidentes, con malestar general (fatiga, debilidad, mialgias, artralgias) acompañadas o no de ictericia. Otros en cambio, se diagnosticarán en el estudio de casos de cirrosis avanzada y/o de hipertensión portal.

Aproximadamente el 30% de los casos se presentarán como una hepatitis aguda, con marcadas alteraciones de laboratorio, incluyendo un subgrupo de estos con una presentación fulminante, con mal pronóstico.

## **Enfermedades extrahepáticas**

Muchos de los pacientes con HAI refieren artralgias (frecuentemente migratorias), tanto de pequeñas como de grandes articulaciones. Otras manifestaciones extrahepáticas habituales son enfermedades tiroideas autoinmunes, diabetes mellitus, anemia hemolítica y síndrome de Sjögren. Menos frecuentes son la presencia de vitiligo, crioglobulinemia, polimialgia reumática y enfermedad celíaca.

## **Alteraciones de laboratorio**

Según la forma de presentación clínica, habrá elevaciones variables de transaminasas y de bilirrubina, con disminución del tiempo de protrombina. Habitualmente

también se observa elevación discreta de fosfatasas alcalinas y GGT. Característicamente habrá positividad mayor de 1/40 de anticuerpos antinucleares y/o antimúsculo liso (HAI tipo I) o excepcionalmente de anticuerpos anti LKM1 (HAI tipo II). En ambos casos existirá una marcada elevación de IgG, la que puede ser superior a 2-3 g/L y de la VHS. En los casos de presentación aguda (especialmente en los con formas fulminantes), los auto-anticuerpos pueden estar ausentes o presentes a títulos muy bajos y la IgG incluso puede estar normal, lo que dificulta su diagnóstico.

## **Biopsia hepática**

Si bien con el advenimiento de los métodos no invasivos, la biopsia hepática ya no constituye una necesidad para todos los casos de enfermedades hepáticas (especialmente crónicas), en los casos de HAI debe ser realizada precozmente todas las veces en que sea posible. No sólo permitirá confirmar el diagnóstico, sino establecer la severidad y cronicidad del caso (presencia de fibrosis). Los hallazgos sugerentes de HAI son la marcada actividad inflamatoria con predominio de linfocitos y células plasmáticas, con formación de rosetas. Puede haber distintos grados de fibrosis, y en aproximadamente el 30% de los pacientes incluso cirrosis, al momento del diagnóstico. En los casos en que la biopsia hepática no pueda ser realizada y/o se haya iniciado tratamiento inmunosupresor, esta puede ser postergada (semanas/meses), sin que se afecte significativamente su resultado.

## **Diagnóstico**

Los elementos a considerar para efectuar el diagnóstico de HAI son:

### ***Historia clínica***

Antecedentes personales y familiares de patologías autoinmunes, síntomas generales incluyendo manifestaciones extrahepáticas, síntomas digestivos y presencia de ictericia, entre otros.

### ***Laboratorio***

Elevación variable de transaminasas y de bilirrubina, presencia de auto-anticuerpos y elevación de IgG sérica.

### ***Imágenes***

Alteraciones variables en los diversos estudios de imágenes (que deben iniciarse con una ecotomografía de abdomen), con hepatomegalia en etapas iniciales con/sin esplenomegalia y presencia de ascitis en etapas más avanzadas.

### ***Biopsia hepática***

Habitualmente se encontrarán los elementos característicos o sugerentes de una HAI, la que permitirá además, establecer su severidad.

Justamente para facilitar el diagnóstico de la HAI, se han originado grupos de trabajo multinacionales, estableciéndose inicialmente extensos y complejos criterios diagnósticos, que han sufrido cambios y simplificaciones a través del tiempo. En la actualidad, los más fáciles y recomendados de aplicar son los criterios de Hennes del año 2008, que otorga puntaje a 3 variables de laboratorio y a la biopsia hepática (Tabla 1).

Tabla 1.

Hallazgo	Valor
Aumento de IgG	
IgG > 16 g/l	1
IgG > 16 g/l	2
Anticuerpos (ANA, SMA, SLA/LP, LKM1)	
ANA, SMA o LKM1 > 1:40	1
> 1:80 o positivo para anti-SLA/LP	2
Histología hepática con hepatitis crónica	
Compatible con HAI	1
Típica de HAI	2
Marcadores virales negativos	2

Este sistema determina el diagnóstico de HAI probable con 6 puntos (sensibilidad y especificidad de 91 y 94%) y HAI definitiva con 7 puntos (sensibilidad y especificidad de 75 y 100%).

## Tratamiento

La terapia inmunosupresora en casos de HAI es altamente efectiva en el control de los síntomas, mejoría “rápida” de las alteraciones de laboratorio y en modificar la historia natural de esta enfermedad. La respuesta terapéutica precoz (días/semanas), puede considerarse como un importante elemento de confirmación de diagnóstico (prueba terapéutica).

El tratamiento se basa en el uso de corticoides, Prednisona 0,5-1 mg/kg al inicio, con reducción posterior según respuesta clínica y de Azatioprina 1-2 mg/kg, que también debe reducirse según la evolución y eventuales efectos adversos. En los de presentación aguda/fulminante deberían usarse corticoides en alta dosis y por vía intravenosa, siendo un tema aún en discusión las dosis y plazos de este esquema. La prolongación de este tratamiento puede llevar a graves complicaciones infecciosas.

El período de tratamiento de la HAI es prolongado y en la mayoría de los casos en forma indefinida, dado el alto porcentaje de recaídas al suspenderlo (50% a los 6 meses y hasta 80% a los 3 años).

En casos excepcionales, de intolerancia o resistencia a este tratamiento, se pueden usar otras drogas inmunosupresoras, como micofenolato mofetil o ciclosporina o tacrolimus, respectivamente. Por otra parte, existen algunos estudios que sugieren que

budesonida podría ser más efectiva y tener menos efectos adversos que prednisona, sin embargo, esta indicación no ha sido aceptada universalmente y tiene un mayor costo. Recientemente se ha intentado rescatar algunos pacientes con HAI que no responden a ninguna de las terapias anteriores, usando terapia biológica (Infliximab, Rituximab), los que deben ser usados con cautela y sólo en centros de referencia.

Especial preocupación hay que tener en estos pacientes de vacunarlos contra la Hepatitis A y B, y anualmente contra Influenza, para evitar descompensaciones que los pongan en riesgo indebidamente.

Por último, en casos agudos/fulminantes que no responden a la terapia o en casos crónicos descompensados, debe evaluarse la indicación de un trasplante de hígado. Una vez realizado, estos pacientes deben ser mantenidos con mayores niveles de inmunosupresión (que incluya corticoides en dosis adecuadas), no sólo para evitar los riesgos de rechazo, sino también el de la recurrencia de la HAI, que puede ser de hasta 68% a los 5 años posterior al trasplante.

## Referencias

1. Krawitz E. Autoimmune hepatitis. *N Engl J Med* 2006; 354: 54-66.
2. Hennes E, Zeniya M, Czaja A, et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2008; 40: 1130-8.
3. Czaja A, Manns M. Advances in the diagnosis, pathogenesis and management of autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 2010; 139: 58-72.
4. Manns M, Lohse A, Vergani D. Autoimmune hepatitis: Update 2015. *J Hepatol* 2015; 62 (Supp I): S100-11.
5. Pavez C, Mac-Vicar M, Araneda G, et al. Hepatitis autoimmune de presentación aguda con histología de daño hepático crónico. *Gastroenterol latinoam* 2015; 26: S81.
6. Valera J, Smok G, Márquez S, et al. Regresión histológica de la fibrosis hepática con tratamiento inmunosupresor en hepatitis autoimmune. *Gastroenterol Hepatol* 2011; 34: 10-5.
7. Weiler-Normann C, Schramm C, Quass A, et al. Infliximab as a rescue treatment in difficult-to-treat autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2013; 58: 529-34.
8. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2015; 63: 971-1004.
9. Zachou K, Muratori P, Koukoulis G, et al. Review article: Autoimmune hepatitis-current management and challenges. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38: 887-913.

---

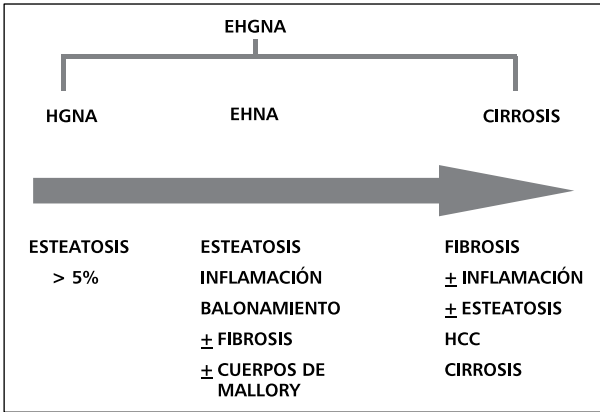
# ENFERMEDAD POR HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO

---

*Dr. Jaime Poniachik Teller*

## **Definición**

La enfermedad por hígado graso no alcohólico (EHGNA), es una entidad cuya importancia ha sido reconocida recientemente, como causa frecuente e importante de elevación de aminotransferasas y de daño hepático crónico (Figura 1). Clínicamente suele cursar en forma asintomática y las pruebas hepáticas pueden ser normales o mostrar discreta elevación de aminotransferasas, en general de predominio pirúvico. La EHGNA es la manifestación hepática del síndrome metabólico. Histológicamente se caracteriza por la presencia de infiltración grasa macrovacuolar (más del 5% de los hepatocitos). La esteatosis puede estar acompañada de algún grado de inflamación lobulillar (a esta entidad se le denomina hígado graso no alcohólico o HGNA). Sin embargo, a estos hallazgos histológicos, se les puede asociar daño hepatocelular, lo cual requiere la presencia de balonamiento hepatocelular con o sin presencia de fibrosis (en esta etapa recibe el nombre de esteatohepatitis no alcohólica o EHNA). Eventualmente puede desarrollarse una cirrosis hepática, correspondiendo a la terminología de cirrosis por EHNA. Actualmente, se ha planteado que los portadores de HGNA tendrían mejor pronóstico a diferencia de los portadores de EHNA. La EHNA es una forma más avanzada de HGNA, estimándose su prevalencia entre 2-10% de la población general, con mayor posibilidad de progresar a cirrosis. Algunos desarrollarán un carcinoma hepatocelular, que se ha reconocido como una complicación cada vez más frecuente de la EHNA, generalmente asociada a cirrosis, es importante destacar que puede aparecer un hepatocarcinoma sin necesariamente existir cirrosis hepática. Los hallazgos histológicos son similares a los observados en la enfermedad hepática alcohólica (EHA), pero en ausencia de ingesta de alcohol en las cantidades conocidas como causantes de daño hepático. Las cifras de ingesta de alcohol, son variables entre 10 a 40 g/día, sin embargo, idealmente es mejor usar, como en algunos estudios, una ingesta de no más de 40 g a la semana, para diferenciar una EHGNA de la EHA. No se conocen completamente los mecanismos etiopatogénicos de la EHGNA, pero existen factores asociados: obesidad y sobrepeso están presentes en 65 al 100% de los casos, diabetes mellitus tipo 2 (36-75%), hiperlipidemia (20-80%) y puede estar asociada a fármacos y otros factores. La prevalencia e incidencia del HGNA son difíciles de determinar, pero representa alrededor del 10-30% de la población general, alcanzando 50-85% en individuos obesos. En la población pediátrica se ha descrito 2,6% de prevalencia, con cifras de 22 a 53% en niños obesos, prevalencia que ha ido en aumento en los últimos años. Por otro lado, sobre 90% de los aumentos inexplicables de aminotransferasas que consultan en atención ambulatoria son causados por EHGNA. Desde un punto de vista patogénico, es multifactorial, puede definirse como una enfermedad metabólica adquirida, que resulta del depósito de triglicéridos dentro de los hepatocitos (esteatosis) y la resistencia a la insulina sería el factor fi-



**Figura 1.** Definición de Enfermedad hepática no alcohólica. EHGNA: Enfermedad hepática no alcohólica. HGNA: Hígado graso no alcohólico. EHNA: Esteatohepatitis no alcohólica. HCC: Hepatocarcinoma.

siopatológico predominante, sin embargo, otros componentes desempeñarían un rol sinérgico, describiéndose factores genéticos. De ellos, el polimorfismo de PNPLA3 es el mejor caracterizado y aquellos dependientes del ambiente, fundamentalmente las dietas hipercalóricas, ricas en grasas saturadas, abundantes en carbohidratos refinados y altas en fructosas son las que presentan mayor asociación a EHGNA.

En la actualidad la esteatosis hepática constituye la lesión precursora necesaria para la aparición de inflamación, daño hepatocelular y luego fibrosis. En esta progresión, se han implicado varios mecanismos: la hiperinsulinemia e insulinoresistencia, la formación de radicales libres del oxígeno (ROS) a partir de la peroxidación de la grasa. Alteraciones en la microbiota intestinal sería un factor muy importante, ya sea por la liberación de determinadas citoquinas pro inflamatorias y otras como el TNF-alfa, que pueden estar activadas por estímulo de endotoxinas bacterianas.

### **Clínica**

En la mayoría de los casos, la EHGNA es asintomática, puede progresar hasta una cirrosis en ausencia de manifestaciones clínicas. En ocasiones, pueden presentar astenia y dolor en hipocondrio derecho con hepatomegalia al examen físico. Los exámenes de laboratorio pueden ser normales o presentar leves alteraciones, tales como un aumento de aminotransferasas (2-3 veces su valor normal), siendo generalmente mayor el aumento de la pirúvica. Con menor frecuencia, existe una elevación de las fosfatasa alcalinas. La gama-glutamil-transpeptidasa se ha sugerido como marcador de resistencia insulínica, pudiendo estar muy aumentada en algunos casos. En ocasiones se detecta una alteración del perfil metabólico del hierro (cifras altas de ferritina con saturación de transferrina generalmente normal), cuyo significado en la actualidad es incierto, pero se han descrito asociaciones con el gen de la hemocromatosis. Los parámetros bioquímicos de función hepatocelular (albúmina, actividad de protrombina,

bilirrubina) no suelen estar alterados, salvo cuando la enfermedad está avanzada. El síndrome metabólico se ha correlacionado con la severidad histológica. La EHGNA se encuentra entre las causas de cirrosis previamente catalogadas como criptogénicas. La progresión de una EHNA a cirrosis puede ser entre 20 a 30% a 10 años. Existe mayor posibilidad de progresión según severidad de la fibrosis al momento del diagnóstico, con un riesgo de descompensarse a 10 años de 30% aproximadamente. Dado la alta prevalencia de la EHGNA, en este momento es una de las principales causas de cirrosis e indicaciones de trasplante hepático en Chile.

## Diagnóstico

El HGNA siempre debe ser incluido entre las posibilidades diagnósticas de pacientes con hipertransaminasemia crónica, sin otra causa identificable de enfermedad hepática crónica, especialmente en presencia de alguno de los factores reconocidos como de riesgo (obesidad, diabetes tipo 2, hiperlipemia). La elevación predominante de aminotransferasa pirúvica y la presencia de un hígado finamente hiperecogénico (patrón brillante) en la ecografía abdominal. Idealmente con una exposición al alcohol menor de 40 g semanales. Ausencia de otras causas de enfermedad hepática crónica, tales como: Hepatitis C, B, autoinmune, metabólica (enfermedad de Wilson) y fármacos asociados a esteatosis como amiodarona u otros. Aunque pueden coexistir EHGNA y otra enfermedad hepática. La indicación de biopsia hepática en este grupo de pacientes es un tema no resuelto, se sugiere realizarla cuando los pacientes con EHGNA tienen factores de riesgo de presentar EHNA y fibrosis avanzada o en caso de duda del diagnóstico o coexistencia con otra enfermedad hepática. La fibrosis hepática es el marcador pronóstico más relevante, los parámetros clínicos que han demostrado mayor asociación con la presencia de fibrosis son edad mayor de 45-50 años, obesidad, diabetes mellitus tipo 2, síndrome metabólico, mayor aumento de aminotransferasa oxalacética. Además, existen varios marcadores de laboratorios, como puntaje de fibrosis de la EHGNA, fibrometer, FIB-4, APRI y otros. Existen varios métodos que usan la elastografía de transición (FibroScan-Fibrotouch), por ARFI ( Acoustic Radiation Force Impulse Imaging ) o por Resonancia magnética que tendría mejor rendimiento para esteatosis y la fibrosis (Figura 2).

## Tratamiento

No existe terapia farmacológica completamente aceptada, que a la fecha, haya probado su eficacia en la mejoría de las lesiones de la EHGNA, ni tampoco en evitar la progresión de la enfermedad. La mayoría de las medidas recomendadas consisten en modificar los factores de riesgo que han sido asociados a la EHGNA. Los cambios de estilo de vida, como el ejercicio (150-300 minutos semanales de actividad física moderada o 150-75 minutos de actividad intensa), la dieta (ingesta calórica de 25-35 kcal/kg/día e hipograsa) y la reducción de peso gradual (5-10% del peso basal), mejoran la resistencia a la insulina, disminuyen las alteraciones de laboratorio

Parámetros clínicos	Elastografía	Test de suero
Edad > 50 años	Elastografía transitoria (Fibroscan®)	NAFLD Fibrosis Score Edad, IMC, glucosa > 110 mg/dl (GOT, GPT, plaquetas, albúmina)
Diabetes tipo 2	Resonancia magnética electografía	FIB-4 Edad, GOT, GPT, plaquetas
Síndrome metabólico	Imágenes de shear Supersónicas	AST/Plaquetas Índice APRI (GOT, plaquetas)
		BARD (IMC, GOT/GPT, diabetes)

**Figura 2.** Evaluación no invasiva de fibrosis en EHGNA. FIB-4: puntuación de fibrosis 4; APRI: índice de fibrosis con transaminasa GOT y plaquetas.

y mejoran algunos hallazgos histológicos. Recientemente se ha señalado que las restricciones en fructosa artificial podrían ser un factor importante en el tratamiento nutricional. La cirugía bariátrica podría tener un rol en los pacientes con EHNA establecida y obesidad mórbida. Existen estudios con biopsias hepáticas seriadas, luego de disminución del peso por una cirugía bariátrica, las cuales han mostrado una mejoría en la esteatosis e inflamación, aunque estudios recientes han puesto en duda la mejoría de la fibrosis. Es importante mencionar que se debe evitar las reducciones rápidas de peso, ya que se movilizan grandes cantidades de ácidos grasos periféricos, lo que podría empeorar las lesiones hepáticas, al respecto se han descrito casos de insuficiencia hepática subaguda. La cirugía para la obesidad tiene mortalidad menor de 0,3 y hasta 3-4%, en casos de cirrosis hepática asociada a EHNA, por lo cual en esta situación no existen recomendaciones definidas. La metformina tiene un uso reconocido y perfil de seguridad probado para la resistencia insulínica, sin embargo, no ha mostrado beneficio histológico en la EHGNA. Estudios recientes han mostrado que la pioglitazona mejora la sensibilidad a la insulina y pueden disminuir la esteatosis e inflamación hepática. Se sugiere su recomendación en casos demostrados con biopsia de EHNA, sin embargo, su perfil de seguridad y aumento de peso de los pacientes que la reciben han planteado ciertos temores a su uso. Hay varios estudios controlados y metaanálisis, que han mostrado que la vitamina E en dosis de 800 UI al día tendrían una mejoría tanto histológica (esteatosis e inflamación, no la fibrosis) como de las alteraciones de laboratorio. Su recomendación actual requiere también una confirmación histológica de EHNA, ya que han aparecido alertas a su perfil de seguridad. En la actualidad hay en curso numerosos estudios con diferentes fármacos, que actúan a distintos niveles de la cascada fisiopatológica. Estamos a la espera de resultados definitivos ya que existe varios estudios pilotos bastantes alentadores, tales como: ácido obetacólico, ácido graso modificado (Aramchol), fibránor (agonista de PPAR), liraglutide que es agonista de GLP1, probióticos y muchos otros. En cuanto a los fármacos implicados en la aparición del HGNA, parece lógico evitar su a admi-



nistración y retirarlos si se sospecha hepatotoxicidad, como amiodarona, metotrexato, tamoxifeno, etc. En los casos de HGNA, asociada a sobrecrecimiento bacteriano (cirugía de *bypass* yeyuno-ileal de la obesidad, divertículos de intestino delgado, resección intestinal masiva), el tratamiento con antibióticos es capaz de prevenir o revertir la esteatosis e incluso la inflamación y fibrosis. Aunque no existe una pauta establecida, la mayoría de los estudios utilizan metronidazol en dosis de 750-2.000 mg/d durante períodos de 3 meses, alternando con otros sin tratamiento. El manejo terapéutico de las descompensaciones de la cirrosis hepática por esteatohepatitis, es similar al de la cirrosis de otra etiología, incluyendo el trasplante hepático. Algunos grupos sólo trasplantan si el índice de masa corporal es menor de 35-40 kg/cm<sup>2</sup>. El trasplante hepático tiene las mismas indicaciones que para el resto de las etiologías de cirrosis y se ha descrito recurrencia de la enfermedad al persistir el factor etiológico. No se debe olvidar que estos pacientes tienen alto riesgo cardiovascular y es su principal causa de mortalidad.

## Referencias

1. Videla L, Rodrigo R, Araya J, Poniachik J. Insulin resistance and oxidative stress interdependency in non-alcoholic fatty liver. *Trends Mol Med* 2006; 12: 555-8.
2. Poniachik J, Csendes A, Díaz J, et al. Increased production of IL-1alpha and TNF-alpha in lipopolysaccharide-stimulated blood from obese patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Cytokine* 2006; 33: 252-7.
3. Yilmaz Y. Review article: is non-alcoholic fatty liver disease a spectrum, or are steatosis and non-alcoholic steatohepatitis distinct conditions? *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 36: 815-23.
4. Chalasani N, Younossi Z, Lavine J, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology. *Gastroenterology* 2012; 142: 1592-609.
5. Arab J, Candia R, Zapata R, et al. Management of nonalcoholic fatty liver disease: an evidence-based clinical practice review. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 12182-201.
6. Pollak F, Araya V, Lanas A, et al. II Consenso de la Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes sobre resistencia a la insulina. *Rev Med Chile* 2015; 143: 627-36.
7. EASL, EASD y EASO. EASL-EASD-EASO Clinical practice guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2016; 64: 1388-402.
8. Orci L, Gariani K, Oldani G, et al. Exercise-based Interventions for nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis and meta-regression. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14: 1398-411.
9. Rinella M, Sanyal A. Management of NAFLD: a stage-based approach. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2016; 13: 196-205.
10. Vizuete J, Camero A, Malakouti M, et al. Perspectives on nonalcoholic fatty liver disease: an overview of present and future therapies. *J Clin Transl Hepatol* 2017; 28: 67-75.

---

# AUMENTO ASINTOMÁTICO DE TRANSAMINASAS

---

*Dr. Hugo Silva Calcagni*

## **Introducción**

El aumento asintomático de transaminasas (AAT) es un hallazgo frecuente en la práctica clínica producto de la masificación de los controles con exámenes de laboratorio en personas sanas. Lo definiremos como el aumento persistente y leve de las transaminasas (inferior a 5 veces el límite superior de lo normal), en sujetos asintomáticos, en al menos dos muestras separadas.

La enzima aspartato aminotransferasa (AST) puede encontrarse en varios parénquimas: hígado, corazón, músculo esquelético, riñones, cerebro y glóbulos rojos. En el hígado su actividad es 80% mitocondrial y sólo 20% citosólica y tiene una vida media de 17 horas. La alanina aminotransferasa (ALT) es una enzima más específica del hígado (con mínimas concentraciones en riñones y músculo esquelético). En el hígado su actividad es totalmente citosólica y tiene una vida media de 47 horas.

La determinación del nivel de transaminasas (AST y ALT) es un buen método para detección de patología hepática en población general; sin embargo, para que estos valores sean discriminantes se necesitaría usar valores de corte muy altos. Debemos tener en cuenta también la fluctuación de los niveles de transaminasas en el tiempo, los que se encuentran especialmente documentados en el hígado graso no alcohólico. Por todo esto debemos interpretarlos en la magnitud de la elevación, en el contexto clínico y en su evolución en el tiempo.

La elevación asintomática de transaminasas se detecta en menos del 10% de la población general aunque puede variar según las características de la población estudiada, es decir, según el consumo de alcohol, sobrepeso y prevalencia de virus B y C de la hepatitis, entre otros.

La Encuesta Nacional de Salud 2009-2010 en Chile, demostró que de un universo de 4.941 muestras de adultos chilenos mayores de 15 años y representativos de la población general, 11,5% presentaba una elevación de AST. En esta población, 66,7% presentaba algún grado de exceso de peso, 38,5% niveles de colesterol total elevado, 30% elementos del síndrome metabólico y 9,4% evidencias de laboratorio de diabetes mellitus.

Las causas de AAT pueden originarse en el hígado (con etiologías más o menos frecuentes en Chile) o tener un origen primariamente extra-hepático (Tabla 1).

Si bien, generalmente, ambas transaminasas se elevan, existen causas de aumento predominante de AST: Alcohol, daño hepático crónico, miopatías, enfermedades del tiroides y ejercicio intenso. En otras con aumento predominante de ALT: virus, hígado graso no alcohólico, hemocromatosis, medicamentos o tóxicos, hepatitis autoinmune, enfermedad de Wilson y enfermedad celíaca.

**Tabla 1. Causas de aumento asintomático de transaminasas**

Causas de AAT	Etiología
Frecuentes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alcohol</li> <li>• Enfermedad por hígado graso no alcohólico</li> <li>• Virus hepatitis C</li> <li>• Medicamentos</li> </ul>
Menos frecuentes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hepatitis autoinmune</li> <li>• Virus hepatitis B</li> <li>• Hemocromatosis</li> <li>• Déficit de alfa-1-antitripsina</li> <li>• Enfermedad de Wilson</li> </ul>
Extrahepáticas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Enfermedades del tiroides</li> <li>• Enfermedad celiaca</li> <li>• Enfermedades musculares</li> <li>• Insuficiencia suprarrenal</li> <li>• Macro-AST</li> </ul>

## Causas frecuentes

### *Alcohol*

Plantearlo en consumo superior a 20 g/día. Más común en hombres. Siempre cotejar el dato con alguna persona cercana o familiar. La relación AST/ALT superior a 2 es muy sugerente aunque no exclusivo.

### *Hígado graso no alcohólico*

La causa más común de AAT en Chile, habitualmente asintomático y más frecuente en mujeres. Es importante evaluar el índice de masa corporal (IMC), diabetes y elementos del síndrome metabólico. La presencia de esteatosis hepática se evalúa por ecografía u otro método de diagnóstico no invasivo. La relación AST/ALT generalmente es inferior a 1,3.

### *Virus C*

La segunda causa de cirrosis hepática en Chile, por lo que debiéramos determinar siempre Anti-HCV ante un AAT.

### *Medicamentos*

Efectuar una encuesta detallada de medicamentos, en especial en adultos mayores. Interrogar por hierbas, homeopatía y suplementos alimenticios. Todo medicamento es potencialmente capaz de producir daño hepático, sin embargo, esta posibilidad en general es baja (menor de 1 en 10.000).

Existe un grupo de medicamentos capaces de producir alteraciones hepáticas con mayor frecuencia (Ej.: nitrofurantoína, isoniacida, carbamazepina, ácido valproico, ketoconazol, estatinas, antifúngicos, amiodarona).

El paracetamol en dosis de 4 g por día presenta un 20% de elevación de transaminasas, cifra que puede aumentar en personas mayores.

## **Causas menos frecuentes**

### ***Hepatitis autoinmune***

Mucho más frecuente en mujeres y a cualquier edad. Casi uno de cada 3 pacientes con hepatitis autoinmune debuta con un AAT. Habitualmente presenta auto-anticuerpos (anti-nucleares y anti-músculo liso) e hipergamaglobulinemia con aumento de la IgG sérica (ver criterios simplificados en el capítulo correspondiente).

### ***Hepatitis crónica por virus de hepatitis B***

Tiene baja prevalencia en Chile, donde se limita a grupos de riesgo, especialmente hombres que tienen sexo con hombres. Diferente situación en los países de alta endemia por transmisión perinatal (Ej. Asia, África Central). La presencia asintomática del antígeno de superficie de hepatitis B (HBsAg) en un paciente con un AAT, traduce generalmente una hepatitis crónica B asintomática.

### ***Hemocromatosis***

Más común en poblaciones de origen celta, la hemocromatosis hereditaria es poco frecuente en Chile. Se plantea encontrando aumento de depósitos de hierro en el organismo y en el hígado (ver capítulo). No iniciar estudio sólo con ferritina, que por ser una proteína reactiva de fase aguda puede estar aumentada por la misma inflamación que eleva las transaminasas. Se sugiere descartar este diagnóstico asociándola con estudio de saturación de transferrina.

### ***Déficit de alfa-1 anti-tripsina***

El déficit homocigoto es infrecuente. No hay estudios de su prevalencia en Chile. Podemos sospechar este diagnóstico frente a una reducción de las alfa-uno globulinas en la electroforesis de proteínas o mediante cuantificación de alfa-uno anti-tripsina en suero.

### ***Enfermedad de Wilson***

Generalmente se presenta como compromiso hepático en pacientes menores de 25 años aunque planteable hasta los 40 años. Estudio inicial midiendo ceruloplasmina plasmática. Puede presentar la relación AST/ALT en valores muy altos.

## **Causas extrahepáticas**

### ***Enfermedades del tiroides***

El hiper e hipotiroidismo pueden elevar las transaminasas. Investigarlo habitualmente por su alta frecuencia, con hormonas tiroideas (TSH y T4L).

### ***Enfermedad celíaca***

De los celíacos recién diagnosticados, más de 20% presentan aumento de transaminasas que se normalizan en la mayoría de los casos (60-90%) con un año de adherencia a la dieta sin gluten. Su diagnóstico se ha facilitado con la detección de anticuerpos específicos (anti-endomisio y anti-transglutaminasa más IgA sérica).

### ***Enfermedades musculares***

Limitado a las transaminasa oxaloacética (SGOT o AST), producido por cualquier tipo de injuria muscular incluyendo el ejercicio intenso y contusiones. Asociar determinación de creatinquinasa (CPK) ayuda al diagnóstico diferencial.

### ***Insuficiencia suprarrenal***

Generalmente aumento leve de transaminasas que regresa con el tratamiento.

### ***Macro-AST***

Muy raro, un caso descrito recientemente en Chile. Presencia de macroenzimas que condiciona una elevación aislada y persistente de AST en ausencia de otras causas de origen extrahepático. Se diagnostica con prueba de precipitación con polietilenglicol.

## **Evaluación clínica**

En la anamnesis siempre tener en cuenta el antecedente de ingesta de alcohol. Insistir en los medicamentos en uso, situación que no siempre se obtiene espontáneamente ni con facilidad. Muchos medicamentos no son considerados como tales por el paciente, especialmente los potenciales tóxicos hepáticos. Existen reportes de daño hepático asociado a centella asiática, Senna, valeriana, cáscara sagrada, Aloe vera, vitamina A, cartilago de tiburón y noni. También se ha descrito toxicidad por suplementos dietéticos conteniendo esteroides anabolizantes y suplementación de creatina.

De los antecedentes personales interesan especialmente historia de transfusiones, tatuajes, familiares con hepatopatías, diabetes, dislipidemia e hipertensión arterial.

Debe realizarse siempre ecografía abdominal para evaluar posibles alteraciones morfológicas hepáticas, esteatosis hepática, lesiones focales y signos de hipertensión portal.

En el examen físico siempre determinar el IMC y buscar estigmas de daño hepático crónico (arañas vasculares, telangectasias, eritema palmar, ginecomastia, circulación venosa colateral superficial y contractura de Dupuytren). Palpar el hígado y el bazo.

## **Evaluación con exámenes de laboratorio**

De acuerdo a las causas mencionadas de AAT proponemos una evaluación etiológica básica de laboratorio que puede variar de acuerdo a los recursos disponibles:

- Perfil lipídico.
- Glicemia, insulinemia y PTG con curva de insulina.
- Anti-HCV.
- HBsAg.
- Anticuerpos anti-nucleares y anti-músculo liso.
- Electroforesis de proteínas o cuantificación de inmunoglobulina G.
- Ferremia, saturación de transferrina y ferritina.
- Ceruloplasmina (en jóvenes).
- Alfa-1 anti-tripsina sérica.
- Estudio de causas extrahepáticas según orientación clínica: T4 libre, TSH, Anticuerpos anti-transglutaminasa, etc.

La alta prevalencia en Chile de esteatosis hepática asociada a síndrome metabólico puede enmascarar otra etiología (Ej. virus C de la hepatitis), por lo que sugerimos realizar este estudio básico siempre que sea posible.

Sin embargo, varias guías de manejo de pacientes con AAT sugieren, antes de hacer el estudio etiológico, realizar un período de prueba en que se corrijan, si es que se encuentran en la evaluación inicial, los factores metabólicos, y suspender medicamentos, potenciales tóxicos y el consumo de alcohol. Posteriormente, por ejemplo en 4 a 8 semanas, si persiste el AAT realizar el estudio de laboratorio completo.

Otros (Ruiz-Bueno y cols.) han propuesto un nivel inicial de estudio de laboratorio que incluya por frecuencia y facilidad: virus, autoinmunidad, perfil lipídico, metabolismo del hierro, tiroides más ecografía abdominal. Además, un segundo y tercer nivel (en el que estaría la biopsia hepática).

### **Manejo general y biopsia hepática**

En la gran mayoría de los casos de AAT, es posible llegar a un diagnóstico etiológico con una buena anamnesis, preguntando dirigidamente los antecedentes mencionados, examen físico y con el estudio básico de laboratorio que variará de acuerdo a la disponibilidad y contexto epidemiológico.

Si el estudio inicial no detecta causas específicas ya sea virales, inmunológicas o genéticas, y por otra parte, como es frecuente, se encuentra esteatosis hepática ecográfica, sugerimos, dependiendo del caso, suspender la ingesta de alcohol o medicamentos potencialmente hepatotóxicos transitoriamente, iniciar dieta y ejercicio físico (cambio de estilo de vida) y controlar exámenes en 3 a 6 meses.

Si no tenemos diagnóstico etiológico podremos necesitar una biopsia hepática. También la requeriremos tal vez como parte del estudio de la enfermedad de base. En algunos casos, como en el hígado graso no alcohólico la necesidad de biopsia es debatida. En otros como la hepatitis C se han encontrado maneras de evaluar la fibrosis con métodos de diagnóstico no invasivo.

Skelly y cols. evaluaron los hallazgos de la biopsia hepática en 354 sujetos asintomáticos con transaminasas persistentemente alteradas (2x), sin factores de riesgo para enfermedad hepática, con marcadores virales y autoinmunes negativos,

sin ingesta excesiva de alcohol y con estudio de fierro normal. Este estudio inglés demostró que 32% de los pacientes tenían en la biopsia hígado graso simple, 34% presentaba esteatohepatitis no alcohólica (11% de ellos con fibrosis en puente y 8% con cirrosis), 7,6% fue compatible con hepatotoxicidad por medicamentos: 1,9% hepatitis autoinmune; 1,4% colangitis biliar primaria; 1,1% colangitis esclerosante y en 6% la biopsia fue normal.

La disyuntiva en los casos no resueltos es la utilidad potencial de la biopsia hepática *versus* la observación y control clínico. La biopsia hepática siempre aparece al final de los algoritmos diagnósticos y se limita a los casos en que el estudio de laboratorio y el manejo que hemos descrito no ha podido precisar la causa o bien el grado real de daño hepático (y su pronóstico).

En caso de alteración significativa y prolongada de las transaminasas sin diagnóstico etiológico o de causa poco clara se debe efectuar la biopsia. Generalmente es útil, aunque no se llegue a diagnóstico etiológico, para ver el tipo de alteración que predomina y su extensión. Según sea el caso puede reafirmar al médico y tranquilizar al paciente en el caso de no tomar ninguna decisión terapéutica.

En caso de elevación poco significativa de las transaminasas, sin causa aparente, sin otra repercusión médica en el paciente, podemos observar y controlar. Podemos plantear la biopsia hepática advirtiendo que no siempre se llega a diagnóstico. En esta situación excepcional debemos revisar y descartar especialmente las causas extra-hepáticas, medicamentos no informados o alcoholismo minimizado por el paciente en la anamnesis.

## Referencias

1. Pratt D, Kaplan M. Evaluation of abnormal liver-enzyme results in asymptomatic patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 1266-71.
2. Fuster F, Vargas J, Jensen D, et al. Factores clínicos asociados a aminotransferasas alteradas en población asintomática. *Gastroenterol latinoam* 2007; 18: 441.
3. Lee T, Kim W, Poterucha J. Evaluation of elevated liver enzymes. *Clin Liver Dis* 2012; 16: 183-98.
4. Ruhl C, Everhart J. Upper limits of normal for alanine aminotransferase activity in the United States population. *Hepatology* 2012; 55: 447-54.
5. Skelly M, James P, Ryder S. Findings on liver biopsy to investigate abnormal liver function tests in the absence of diagnostic serology. *J Hepatol* 2001; 35: 195-9.
6. Burnchorntavakul C, Reddy K. Review article: herbal and dietary supplement hepatotoxicity. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37: 3-17.
7. Charatcharoenwithaya P, Lindor K, Angulo P. The spontaneous course of liver enzymes and its correlation in nonalcoholic fatty liver. *Dig Dis Sci* 2012; 57: 1925-31.
8. American Gastroenterological Association medical position statement: evaluation of liver chemistry tests. *Gastroenterology* 2002; 123: 1364-6.
9. Kassara G, Tilmann H. Standard liver tests. *Clin Liver Dis* 2016; 8: 13-8.
10. Ruíz-Bueno P, Cuadrado A, Álvarez S. Protocolo diagnóstico de la elevación crónica de transaminasas. *Medicine* 2016; 12: 520-8.

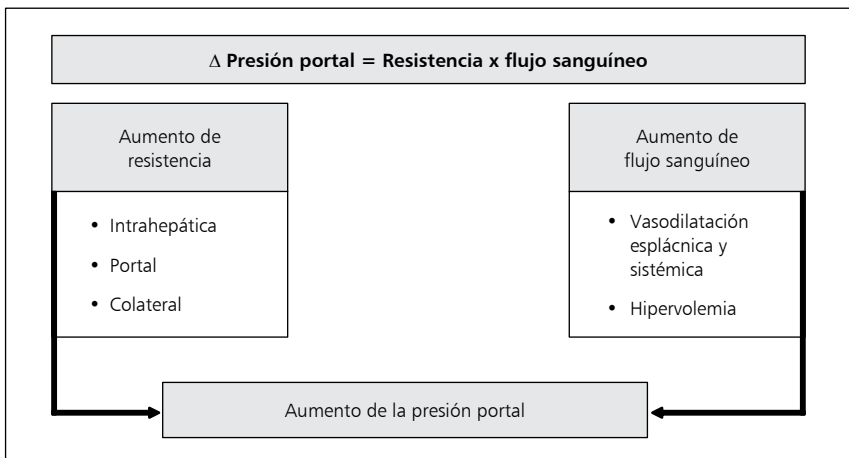
# COMPLICACIONES DE LA CIRROSIS HEPÁTICA

*Drs. Rosa M. Pérez Ayuso y Leyla Nazal Ortíz*

## Introducción

La cirrosis hepática (CH) representa el estado final de una fibrosis hepática progresiva caracterizada por distorsión de la arquitectura y formación de nódulos de regeneración. Se considera irreversible en estados avanzados, siendo la única solución el trasplante hepático (TH). En etapas iniciales, el tratamiento de la causa o enfermedad subyacente permite evitar progresión e incluso revertir la cirrosis. Los estadios más avanzados se caracterizan por descompensaciones frecuentes, producto del desarrollo de complicaciones, tales como: várices esofágicas, ascitis, peritonitis bacteriana espontánea, síndrome hepatopulmonar, síndrome hepatorenal, encefalopatía y hepatocarcinoma. Los factores de riesgo para desarrollar descompensación son sangrado, alcohol, fármacos, constipación, infecciones y deshidratación, entre otros. El pronóstico de la CH es bueno mientras la enfermedad se mantiene compensada, sin embargo, las descompensaciones disminuyen progresivamente la expectativa de vida.

La mayoría de las complicaciones derivan de la aparición de hipertensión portal (HP), la que fisiopatológicamente se produce como consecuencia del aumento de la resistencia vascular intrahepática (secundaria a la presencia de tractos fibrosos en el hígado), asociado al aumento del flujo sanguíneo hepático, producto de la vasodilatación esplácnica y sistémica asociada a hipervolemia (Figura 1). Las complicaciones de la HP ocurren cuando el gradiente de presión portal es mayor de 10 mmHg. Por debajo de ese nivel, la HP es subclínica (cirrosis compensada) y abarca la mayor parte de los pacientes cirróticos. Por sobre los 10 mmHg aparece circulación colateral porto-sistémica para descomprimir el sistema venoso portal, y se desarrollan várices.



**Figura 1.** Factores hemodinámicos en la fisiopatología de la hipertensión portal.



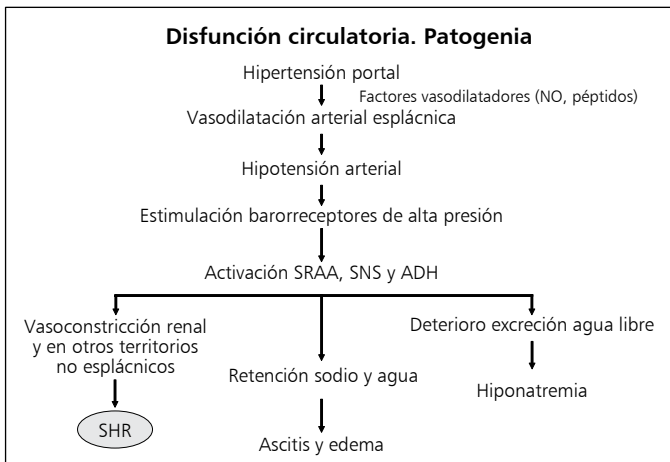
Con cifras mayores de 12 mmHg, se puede producir hemorragia variceal y puede aparecer ascitis. Este concepto es sumamente importante, pues lleva implícito que si se logra impedir que la presión portal aumente por encima de los valores descritos, no aparecerán las complicaciones de la HP, y que si se logra reducir el gradiente de presión portal de forma significativa, disminuirá el riesgo de aparición de dichas complicaciones.

### 1. Ascitis

El desarrollo de ascitis suele ser el primer signo de descompensación en la mayoría de pacientes cirróticos y se asocia a un mal pronóstico, con una probabilidad de sobrevivida a los cinco años inferior al 50%.

#### Patogenia

La existencia de una HP determina la aparición de una disfunción circulatoria responsable de todas las complicaciones de la HP. La disfunción circulatoria se inicia con la aparición de una vasodilatación arterial sistémica principalmente localizada en el territorio esplácnico. Esta vasodilatación determinará dos tipos de eventos: el primero se relaciona con el aumento secundario del flujo en la microcirculación esplácnica, que condiciona un incremento en la formación de linfa a través de un aumento de la presión capilar y de la permeabilidad esplácnica. El segundo se relaciona con la aparición de una hipovolemia efectiva y el consiguiente descenso de la presión arterial, lo que determina la activación de los sistemas vasopresores y retenedores de sodio y agua a nivel renal: Renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), nervioso simpático (SNS) y hormona antidiurética (ADH). Ambos eventos actuando simultáneamente conducen a la formación continua de ascitis. Posteriormente, en la medida que progresa la HP, aparecerán las otras complicaciones como hiponatremia y SHR (Figura 2).



**Figura 2.** Patogenia de la disfunción circulatoria en la cirrosis hepática.

Aunque se han propuesto numerosos agentes vasodilatadores como responsables de la vasodilatación esplácnica, el más importante parece ser el óxido nítrico (NO). Estudios recientes sugieren que la generación de productos bacterianos secundarios a traslocación bacteriana a linfonodos mesentéricos, estimularía la síntesis de citoquinas, las que jugarían un rol primordial en la patogénesis de la vasodilatación arterial y disfunción circulatoria propias de la cirrosis.

### **Evaluación del paciente con ascitis**

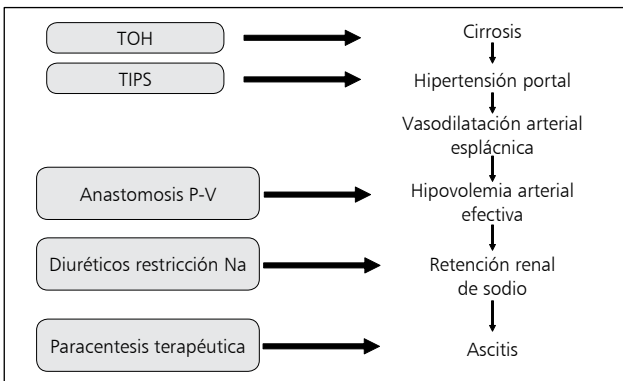
Debe efectuarse tras 3 o 4 días de dieta hiposódica (2 g Na/día) y sin diuréticos y tiene dos objetivos:

- 1) Establecer el tratamiento más apropiado del síndrome ascítico-edematoso.
- 2) Establecer el pronóstico inmediato y a medio plazo y la indicación de TH. Esta evaluación comprende:
  - a) Pruebas de función hepática, incluyendo albúmina plasmática y protrombina, con el objeto de establecer el estadio evolutivo de la enfermedad y su pronóstico.
  - b) Pruebas de función renal, que deben incluir BUN, creatininemia, electrolitos plasmáticos y excreción urinaria de electrolitos en 24 h.
  - c) Paracentesis exploradora, con el objeto de confirmar que se trata de una ascitis por hipertensión portal (gradiente albúmina sérica-albúmina en líquido ascítico > 1,1 g/dl) y descartar la existencia de una PBE. El examen del líquido ascítico debe incluir recuento celular, concentración total de proteínas y de albúmina, glucosa y LDH. La paracentesis exploradora debe repetirse de forma rutinaria en cada hospitalización.
  - d) Ecografía abdominal, con el objetivo de descartar la existencia de un carcinoma hepatocelular sobreañadido y de una trombosis portal.

Todo lo anterior nos permitirá calcular *scores* pronósticos de mortalidad (MELD y Child-Pugh) que nos ayudarán a indicar en su momento el TH.

### **Tratamiento**

Tenemos la posibilidad de actuar a nivel de los distintos eventos fisiopatológicos de la ascitis que acontecen secuencialmente (Figura 3).



**Figura 3.** Ascitis. Tratamiento.

### a) *Restricción de sodio y diuréticos*

Actuamos sobre la retención renal de sodio. El 90% de los pacientes responden a este tratamiento, pero no está exento de complicaciones (insuficiencia renal, trastornos electrolíticos, hiponatremia dilucional, etc.), y entre 5-10% de cirróticos sin insuficiencia renal presentan ascitis refractaria al tratamiento diurético, porcentaje que es mayor en los pacientes con insuficiencia renal. El diurético de elección es la espironolactona. Nunca debe administrarse furosemida de forma aislada. En la práctica clínica generalmente se asocian ambos tipos de diuréticos partiendo por espironolactona aislada aumentándose progresivamente la dosis con asociación de furosemida si es necesario, dependiendo de la respuesta. En general se recomienda la siguiente pauta:

- *Ascitis grado 1:* Escasa y sólo detectable por ecografía. Dieta hiposódica (2 g/día) y, eventualmente, espironolactona 50 mg/día.
- *Ascitis grado 2:* Oscila entre 3-6 litros y es detectable clínicamente. Se recomienda espironolactona aislada si la excreción urinaria de sodio es mayor de 10 mEq/día, si es inferior y el BUN es normal, debe asociarse furosemida (40 mg/día) y espironolactona (100 mg/día). Al inicio del tratamiento diurético los pacientes deben reevaluarse cada 5 días, ajustando la dosis según la respuesta (estimada por la evolución del peso corporal, diuresis de 24 h, perímetro abdominal y excreción urinaria de sodio). Debe controlarse inicialmente cada 5 días BUN, creatinina y electrolitos plasmáticos hasta alcanzar la dosis de diuréticos adecuada y estable con el objetivo de detectar tempranamente la aparición de una insuficiencia renal por diuréticos y de trastornos electrolíticos.
- *Ascitis grado 3:* Ascitis a tensión. El volumen es de alrededor de 10 litros. El tratamiento ideal es la paracentesis total asociada a restricción de sodio y tratamiento diurético de mantención.

Se considera respuesta diurética insatisfactoria cuando la pérdida de peso es menor de 200 g/día, después de tres días de tratamiento. Se considera respuesta diurética excesiva, que obliga a reducir la dosis de diuréticos, cuando la pérdida de peso es mayor de 500 g/día, en ausencia de edema periférico o superior a 1 kg/día en los pacientes con edema periférico.

### b) *Paracentesis evacuadora*

Las indicaciones de la paracentesis terapéutica son: la ascitis a tensión (grado 3) y la ascitis refractaria al tratamiento diurético (definición más adelante).

Es bien conocido que la extracción de un volumen importante de ascitis se asocia al desarrollo de disfunción circulatoria, caracterizada por una mayor disminución del volumen plasmático efectivo secundario a una mayor vasodilatación esplácnica. El 20% de estos pacientes desarrollan insuficiencia renal y/o hiponatremia dilucional, que no es reversible espontáneamente y se asocia a una menor sobrevida.

El único método eficaz para prevenir la disfunción circulatoria post-paracentesis es la administración de albúmina en dosis de 6-8 g/l de ascitis extraída (mitad durante la paracentesis y la otra mitad 6 h después).

Tras la paracentesis evacuadora, el paciente siempre debe seguir con tratamiento diurético para prevenir o retrasar al máximo su reaparición.

### c) Otras alternativas

Entre 10-20% de los pacientes cirróticos presentan una ascitis refractaria al tratamiento diurético. Se considera que la ascitis es refractaria cuando no puede eliminarse con el tratamiento diurético habitual o cuando su reaparición tras una paracentesis evacuadora no puede prevenirse con diuréticos. Esta definición incluye dos subtipos diferentes: "Ascitis resistente a los diuréticos" y "ascitis intratable con diuréticos". La ascitis resistente a los diuréticos es la que no responde a la restricción de sodio (50 mEq/d) y a la máxima dosis de diuréticos (furosemda 160 mg/d y espironolactona 400 mg/d) administrada un mínimo de 7 días, o aquella que recurre tempranamente a pesar del tratamiento diurético. La ascitis intratable con diuréticos es la que no puede ser eliminada o recurre tempranamente debido a que el desarrollo de complicaciones secundarias a los diuréticos impide alcanzar una dosis eficaz.

En el manejo de la ascitis refractaria cabe destacar 3 alternativas: La paracentesis evacuadora asociada a expansión plasmática con albúmina, la derivación portosistémica transyugular intrahepática (TIPS) y el trasplante hepático.

La paracentesis evacuadora asociada a albúmina constituye la primera alternativa en el manejo de la ascitis refractaria.

El TIPS, que se coloca mediante técnicas de radiología intervencionista, determina un descenso importante del gradiente de presión portal y secundariamente una reducción de la actividad de los sistemas vasopresores y antinatriuréticos, normalmente activados en los pacientes cirróticos con ascitis. Como consecuencia se produce un incremento de la excreción de sodio, reducción de la ascitis y de los requerimientos diuréticos, habiéndose demostrado más eficaz que la paracentesis evacuadora. El procedimiento se asocia a efectos adversos, como la aparición de encefalopatía hepática, y a una mortalidad elevada en los pacientes Child C. Su indicación se reserva a pacientes seleccionados candidatos a TH en los que la paracentesis evacuadora no sea eficaz (frecuencia de las paracentesis evacuadoras superior a una al mes) y presenten una función hepática aceptable.

Finalmente, la última alternativa es el trasplante hepático, que deberá considerarse siempre en pacientes con un MELD  $\geq 15$  o con ascitis refractaria.

### **Resumiendo el tratamiento de la ascitis**

#### a) Indicaciones del tratamiento diurético:

1. Ascitis leve (grado 1) o moderada (grado 2).
2. Ascitis a tensión con compartimentalización por adherencias, donde la paracentesis evacuadora no es eficaz.
3. Sólo edema sin ascitis.
4. Prevención de la recurrencia de ascitis tras la paracentesis evacuadora.

#### b) Indicaciones de la paracentesis total + albúmina ev (6-8 g/l)

1. Ascitis a tensión.
2. Ascitis refractaria.

c) *Indicaciones del TIPS*

Ascitis refractaria cuando la paracentesis sea ineficaz en presencia de una buena función hepática y como puente al TH.

d) *Indicaciones del trasplante hepático*

1. Ascitis refractaria (casi siempre está asociada a un MELD  $\geq$  15).

## 2. Síndrome hepatorenal (SHR)

### *Patogenia*

El SHR se desarrolla siempre en pacientes con CH avanzada e hipertensión portal grave. La perfusión renal en pacientes cirróticos con ascitis sin insuficiencia renal se mantiene dentro de límites normales gracias a la existencia de un equilibrio entre los sistemas vasoconstrictores activados: SRAA, SNS y ADH, y los sistemas vasodiladores renales (NO, prostaglandinas). El SHR se desarrolla cuando la activación de los sistemas vasoconstrictores supera a los mecanismos vasodiladores, lo que conduce a una vasoconstricción renal y a una reducción del filtrado glomerular (Figura 2).

### *Definición*

Existen dos tipos de SHR.

#### 1) *SHR tipo 1*

Deterioro rápido y progresivo de la función renal con un aumento de 100% de la creatinina plasmática hasta un nivel  $\geq$  2,5 mg/dl en menos de 2 semanas. En algunos pacientes el SHR tipo 1 se desarrolla espontáneamente sin un factor precipitante identificable. En otros sujetos aparece en relación con una complicación, especialmente en el curso o tras la resolución de una PBE.

#### 2) *SHR tipo 2*

Deterioro leve y progresivo de la función renal. La consecuencia clínica principal del SHR tipo 2 es la aparición de una ascitis refractaria.

También se han definido una serie de criterios mayores para el diagnóstico de este síndrome:

- Presencia de cirrosis y ascitis.
- Disminución del filtrado glomerular (creatinina  $>$  1,5 mg/dl o clearance de creatinina  $<$  40 ml/min).
- Ausencia de *shock*.
- Ausencia de tratamiento reciente con drogas nefrotóxicas (antiinflamatorios no esteroideos, aminoglicósidos, medio de contraste).
- No mejoría de la función renal tras retirar diuréticos y expansión de la volemia con albúmina (1 g/kg/d hasta un máximo de 100 g/d) después de 2 días.
- Proteinuria  $<$  500 mg/d y ausencia uropatía obstructiva al ultrasonido o enfermedad renal parenquimatosa.

### **Tratamiento**

El primer paso es evaluar si existe una infección que pudiera ser el desencadenante del SHR tipo 1, para iniciar el tratamiento en forma inmediata. Los únicos métodos eficaces, además del TH, son aquellos que determinan un aumento del volumen plasmático efectivo y los que inducen un descenso significativo de la presión portal.

Los fármacos de elección para aumentar el volumen plasmático efectivo son la terlipresina y la noradrenalina, que ejercen su acción a través de un potente efecto vasoconstrictor en el territorio esplácnico. Estos agentes, siempre asociados a la administración de albúmina ev, logran la regresión del SHR en 50% de los pacientes, mejoría que persiste tras suspender el tratamiento, permitiendo que lleguen al TH. Actualmente, el uso de estos vasoconstrictores asociados a la expansión plasmática con albúmina, representa el tratamiento de primera línea del SHR tipo 1. El esquema de tratamiento recomendado es: Volemizar el primer día con albúmina 1 g/kg/d ev, continuando los días sucesivos con albúmina 20 a 40 g/d, manteniendo una PVC de 10 a 15 cm de H<sub>2</sub>O asociado a terlipresina 1 mg ev /4-6 h. En caso de no lograr disminución de 25% de creatinina a las 48 a 72 h, aumentar dosis a 2 mg/4-6 h. Se considera respuesta parcial aceptable cuando hay descenso del 25% de la creatinina basal, y respuesta completa cuando la creatinina desciende por debajo de 1,5 mg/dl. Todo ello coincide con un aumento del volumen urinario, de la presión arterial y mejoría de la hiponatremia. La respuesta suele ocurrir entre los días 7 y 10 del inicio del tratamiento. Los efectos adversos de terlipresina son principalmente isquémicos (isquemia miocárdica, esplácnica, digital), arritmias, calambres abdominales y diarrea.

No existe evidencia suficiente sobre el uso de los vasoconstrictores citados en el tratamiento del SHR tipo 2. En caso de recurrencia post suspensión de tratamiento, éste puede reiniciarse.

Otra alternativa en el manejo del SHR es el TIPS, que actuaría a través de un descenso de la presión portal. Sólo existen algunos estudios no controlados al respecto y también con escaso número de pacientes. Por otro lado, su aplicación en estos pacientes cirróticos con enfermedad hepática avanzada es muy limitada por la elevada morbimortalidad asociada.

Finalmente, el tratamiento de elección del SHR es el trasplante hepático de forma priorizada. No olvidar que estos pacientes ya están con una enfermedad hepática avanzada, por lo que la indicación de TH debe hacerse, si es posible, antes de la aparición del SHR. Como puente hasta el trasplante estos pacientes pueden manejarse eventualmente con terlipresina o noradrenalina asociadas a albúmina.

### **3. Peritonitis bacteriana espontánea (PBE)**

Es la infección del líquido ascítico (LA) que se produce en ausencia de un foco infeccioso intra-abdominal. La prevalencia en pacientes cirróticos que ingresan al hospital oscila entre 10 y 30%. La mortalidad es alrededor del 20% y la recurrencia, tras un primer episodio de PBE, es de 75% anual.

La forma de presentación clínica de la PBE es muy variable, pudiendo cursar como un cuadro típico de peritonitis, con un deterioro de la función hepática (encefalopatía hepática), de la función renal o puede ser totalmente asintomática diagnosticada a raíz de una paracentesis rutinaria.

En 70% de las PBE los gérmenes responsables son aerobios gram-negativos (principalmente *Escherichia coli*).

### **Diagnóstico**

Se basa en el recuento diferencial y examen citoquímico del LA y del cultivo del mismo obtenido a través de una paracentesis exploradora. Esta debe realizarse en todo paciente cirrótico con ascitis que ingrese al hospital, o siempre que un paciente con ascitis presente:

- a) Signos o síntomas de peritonitis.
- b) Signos de infección sistémica.
- c) Encefalopatía.
- d) Deterioro de la función renal.
- e) Hemorragia digestiva.

El diagnóstico de PBE se basa en el recuento de polimorfonucleares (PMN) en el LA. Un recuento de PMN igual o superior a 250/μl, siempre que predominen los PMN, implica un diagnóstico altamente probable de PBE y debe iniciarse tratamiento antibiótico empírico sin esperar el resultado microbiológico. Un recuento de PMN menor de 250/μl descarta la PBE. Con la inoculación de una cantidad de al menos 10 ml de LA en 2 frascos de hemocultivo (aerobio y anaerobio) en la cabecera del paciente y envío inmediato al laboratorio de microbiología, la frecuencia de cultivos de LA (+) oscila entre 50 y 70%.

La mayoría de las peritonitis bacterianas en los pacientes cirróticos con ascitis son espontáneas, por traslocación bacteriana secundaria a la alteración de la permeabilidad de la mucosa del colon, en el contexto de la hipertensión portal. Sin embargo, el diagnóstico diferencial con la peritonitis bacteriana secundaria (PBS) es muy importante, puesto que la intervención quirúrgica en un paciente con PBE puede deteriorarlo gravemente, mientras que la PBS no suele solucionarse sin un procedimiento quirúrgico. La sospecha de PBS se basa en las características del LA y en la ausencia de respuesta al tratamiento antibiótico inicial. Se debe sospechar una PBS cuando coexisten en el examen del LA 2 o más de los siguientes parámetros: Glucosa < 50 mg/dl, proteínas > 10 g/l, LDH LA > LDH plasma o frente a una ascitis polimicrobiana (varios gérmenes en cultivo LA, tinción de gram LA o en ambos).

### **Tratamiento**

Comprende tres aspectos: El control hemodinámico, la prevención de complicaciones y el tratamiento antibiótico empírico.

#### **a) Prevención de complicaciones**

La PBE se asocia con frecuencia a deterioro de la función hepática y renal. El 30% de los pacientes con PBE presentan un deterioro de la función renal. Este deterioro es

un factor predictivo de elevada mortalidad. La administración ev de albúmina 1,5 g/kg el primer día y 1 g/kg el tercer día, previene el deterioro de la función renal y mejora la sobrevida intrahospitalaria en estos pacientes. Se recomienda su uso en aquellos pacientes con mayor riesgo de desarrollar insuficiencia renal: niveles basales de BUN > 30 mg/dl y/o creatinina plasmática > 1 mg/dl o niveles séricos de bilirrubina > 4 mg/dl. Es aconsejable además, evitar maniobras que favorezcan el deterioro de la función renal: fármacos nefrotóxicos, diuréticos, paracentesis evacuadora.

#### *b) Tratamiento antibiótico empírico*

Debe iniciarse de forma inmediata ante un recuento de PMN en el LA igual o mayor de 250/ $\mu$ l, aunque no se conozca el germen responsable. En los pacientes con PBE de la comunidad, el antibiótico de elección es la cefotaxima a dosis de 2 g/12 h ev o ceftriaxona 1 g/d ev durante un mínimo de 5 días. Los casos con PBE nosocomial deben tratarse teniendo en cuenta el elevado riesgo de que se trate de una bacteria multiresistente, principalmente bacterias con espectro beta-lactamasa expandido, de elevada prevalencia a nivel intrahospitalario. En los pacientes que desarrollan una PBE de la comunidad recibiendo quinolonas como profilaxis, no debe modificarse la estrategia terapéutica empírica descrita inicialmente. Los pacientes que desarrollan una PBE de la comunidad y que han estado hospitalizados recientemente deben ser tratados teniendo en cuenta la elevada frecuencia de bacterias multiresistentes a nivel intrahospitalario. La PBE no complicada (sin hemorragia digestiva alta, íleo, insuficiencia renal ni encefalopatía hepática) y que no reciban quinolonas como profilaxis pueden tratarse con quinolonas vía oral: norfloxacin 400 mg/12 h o ciprofloxacino 500 mg/12 h. Si estaban con quinolonas de forma profiláctica, la amoxicilina-ácido clavulánico puede ser una alternativa.

Se aconseja realizar un control del LA a las 48 h de iniciado el tratamiento para control de la respuesta, considerándose respuesta adecuada cuando existe una reducción en el recuento de PMN del 25% del basal.

La duración del tratamiento antibiótico debe ser de 5 días como mínimo, siempre que hayan desaparecido los signos y síntomas locales y sistémicos de infección. No existe consenso sobre la necesidad de establecer la duración del tratamiento antibiótico en función de la normalización del recuento de PMN en el LA, aunque es una medida que parece razonable y ampliamente utilizada.

El tratamiento antibiótico empírico consigue la resolución de la infección en 90% de los casos. Se considera que la infección se ha resuelto cuando han desaparecido todos los signos locales y sistémicos asociados a la misma, el recuento de PMN en el LA es menor de 250/ $\mu$ l, el hemograma se ha normalizado y se ha negativizado el cultivo del LA, en caso de que hubiera sido positivo. En los que no se resuelve la infección, la mortalidad es muy elevada, aunque se modifique el tratamiento antibiótico adecuadamente. La única forma de mejorar la sobrevida es detectar la falla del tratamiento de forma precoz, mediante evaluación clínica periódica y una paracentesis a las 48 h después de iniciado el tratamiento antibiótico, para determinar el recuento de PMN.

Ante un fracaso del tratamiento antibiótico debe descartarse una PBS y modificarse el tratamiento antibiótico según antibiograma si existe o empíricamente si no existe, siempre considerando la posibilidad de una PBS.



## **Profilaxis**

La PBE es un factor predictivo de elevada mortalidad a mediano plazo. Existen metaanálisis que han demostrado que la profilaxis tiene una buena relación costo-beneficio y mejora la sobrevida, retrasando la indicación de TH.

Debemos distinguir dos subgrupos de pacientes: Aquellos con ascitis sin antecedentes de PBE, en los que se realizará profilaxis primaria, y aquellos con antecedentes de PBE, en los que se realizará profilaxis secundaria.

La profilaxis primaria estará claramente indicada sólo en aquellos pacientes con elevado riesgo de presentar un primer episodio de PBE:

- Pacientes cirróticos con hemorragia digestiva (con y sin ascitis).
- Presencia de una concentración de proteínas en el LA  $< 10$  g/l en pacientes con hospitalizaciones prolongadas o en presencia de una bilirrubina mayor de 3 mg/dl y/o un recuento de plaquetas menor de 90.000/ $\mu$ l.
- Pacientes con una concentración de proteínas en LA  $< 10$  g/l en lista de espera para TH.

La profilaxis secundaria está indicada en todos los pacientes que hayan presentado un episodio previo de PBE.

### ***¿Qué antibióticos deben emplearse en cada caso?***

En los pacientes con hemorragia digestiva los antibióticos de elección son la cefotaxima, ceftriaxona, ciprofloxacino o amoxicilina-ac.clavulánico por vía ev durante 7 días.

En pacientes con  $< 10$  g/l de proteínas en el LA, en las situaciones antes descritas, el antibiótico de elección es norfloxacino oral en dosis de 400 mg/día de forma permanente mientras exista ascitis.

Finalmente, después de un episodio de PBE, se recomienda profilaxis continuada con norfloxacino 400 mg/día o ciprofloxacino 500 mg/d oral mientras el paciente presente ascitis.

### ***Resumiendo el tratamiento de la PBE debemos hacer hincapié en tres aspectos importantes***

1. Todo paciente cirrótico con ascitis debe ser sometido a una paracentesis exploradora aunque no tenga signos de infección.
2. Los tratamientos actuales de la PBE deben considerar siempre la elevada prevalencia de bacterias multirresistentes cuando se trata de pacientes hospitalizados o recientemente hospitalizados.
3. Asociar siempre albúmina al tratamiento.

Existen metaanálisis que demuestran que la profilaxis de la PBE se asocia a una mejoría de la supervivencia y presenta una buena relación costo-beneficio si se aplica en pacientes con riesgo elevado de infección.

## 4. Encefalopatía hepática (EH)

### *Definición*

Es un síndrome neuropsiquiátrico complejo y reversible que aparece en pacientes con enfermedades hepáticas agudas y crónicas. Se produce como consecuencia de la incapacidad del hígado para detoxificar ciertas sustancias con actividad cerebral.

### *Patogenia*

No se conoce la sustancia o sustancias que provocan la alteración de la neurotransmisión en la EH. Sin embargo, se cree que el origen de estas sustancias podría ser intestinal. El paso de estos productos intestinales con toxicidad cerebral se debe a 2 mecanismos: La alteración de la función hepatocelular y la presencia de colaterales portosistémicas. Ambos mecanismos permiten que la sangre intestinal llegue al cerebro, sin haber sido depurada por el hígado y coexisten en las enfermedades crónicas del hígado.

La aparición de EH en un paciente se debe a la presencia de tres tipos de factores: los predisponentes, determinantes y precipitantes. Debe tenerse en cuenta que no todas las alteraciones del sistema nervioso central en estos pacientes indican la existencia de una EH, sino que deben descartarse otras causas de disfunción cerebral.

#### *a) Factores predisponentes*

La insuficiencia hepatocelular y la presencia de colaterales portosistémicas son factores imprescindibles para que se produzca la EH. La insuficiencia hepática aguda grave (IHAG) es el paradigma de la exclusividad del primer factor, mientras que en la CH y la anastomosis porto-cava, la derivación de la sangre intestinal por la presencia de colaterales porto-sistémicas parece tener un papel importante.

#### *b) Factores determinantes*

No se han identificado con claridad los factores determinantes de EH, la lista de anomalías y posibles tóxicos cerebrales es amplia. Es probable que el amoníaco sea el factor más importante en la patogenia de la EH. Existen numerosas evidencias clínicas y biológicas que apoyan esta aseveración.

La importancia de la medición del amoníaco en la sangre es discutible. La correlación entre los niveles arteriales de amoníaco y el grado de EH no es buena y clínicamente no es útil. La toxicidad del amoníaco se debe a cambios intracerebrales secundarios a su metabolismo, sus niveles en la periferia no reflejan con exactitud las alteraciones neuroquímicas.

Los pacientes con CH avanzada tienen un descenso de los aminoácidos ramificados (valina, leucina, isoleucina) y un incremento de los aminoácidos aromáticos (tirosina, fenilalanina, triptófano). Este desequilibrio facilitaría la entrada al cerebro de aminoácidos aromáticos, que favorecerían la producción de neurotransmisores falsos con acción inhibitoria, tales como la octopamina y beta-fenilalanina. La ausencia de un efecto terapéutico claro de los aminoácidos ramificados y los resultados contradictorios con diferentes dosis de octopamina cuestionan esta teoría.

**Manifestaciones clínicas**

La EH aguda o subaguda es la que aparece de forma brusca o de manera subaguda en el curso de una semana.

La EH aguda o subaguda recurrente se caracteriza por la aparición de episodios muy ocasionales de duración o intensidad variables, pero con normalidad absoluta en los intervalos.

La EH recidivante se caracteriza por episodios sucesivos durante meses o años, aunque con medidas adecuadas pueden ser reversibles y controlables.

La EH crónica es permanente; tiene una evolución de curso oscilante en intensidad y habitualmente es progresiva e irreversible, sin intervalos libres de signos o síntomas de EH. Este tipo de EH suele presentarse en pacientes con una CH y un elevado grado de anastomosis portosistémicas, ya sean espontáneas o por procedimientos derivativos quirúrgicos (anastomosis posto-cava o meso-cava) y no quirúrgicos (TIPS, derivación porto-sistémica transyugular intrahepática).

La EH mínima es aquella que sólo es detectable mediante exploraciones complementarias.

Desde el punto de vista clínico debemos tener en cuenta los siguientes puntos:

*a) Clasificación de la EH*

Descrita en Tabla 1.

*b) Hallazgos al examen físico*

1. Flapping tremor o asterixis.
2. Disfunción neuromuscular que se manifiesta por una dificultad para coordinar diversos grupos musculares y cambios en el tono muscular (rigidez, a veces en rueda dentada).
3. Hiperreflexia y en fases más avanzadas convulsiones (focales o generalizadas) y posturas de descerebración.
4. Hiperventilación.
5. Muy ocasionalmente fetor hepático.
6. Una manifestación infrecuente es la paraparesia espástica secundaria a desmielinización de la médula espinal.

**Tabla 1. Grados de encefalopatía hepática**

	<b>Estado mental</b>	<b>Flapping</b>
Grado I	Euforia-depresión Bradipsiquia Trastornos del lenguaje Inversión del ritmo del sueño	Discreto
Grado II	Acentuación del grado I Somnolencia Comportamiento inadecuado	Evidente
Grado III	Pérdida de conciencia (respuesta a estímulos intensos) Lenguaje incoherente	Presente
Grado IV	Coma profundo	Ausente

## **Diagnóstico**

El diagnóstico de la EH es fundamentalmente clínico.

Existen exploraciones complementarias de ayuda como son:

1. EEG: Las alteraciones observadas no son específicas. Se caracterizan por una lentificación difusa de todo el trazado. De ondas alfa (8,13 ciclos/seg) pasa a ritmos theta (5-7 ciclos/seg) y en fases avanzadas a ondas de mayor amplitud y menor frecuencia llamadas ondas delta.
2. Pruebas psicométricas, que incluyen la exploración de la disgrafía y el test de conexión numérica, en el que el explorador mide el tiempo que tarda el paciente en unir correlativamente mediante trazos una serie de números distribuidos al azar.
3. Determinación en sangre o líquido cefalorraquídeo (LCR) de las distintas sustancias implicadas en la patogenia. Estas determinaciones no son útiles en el diagnóstico y seguimiento de la EH. Con grandes limitaciones tiene alguna importancia la amonemia y la glutamina en el LCR.

Las técnicas de imagen son sólo útiles para descartar otras causas del trastorno neurológico.

### *Hallazgos anátomo-patológicos*

La EH es un trastorno fundamentalmente funcional del SNC y, por tanto, no existen alteraciones anatómicas importantes ni características.

En la EH que aparece en hepatitis de curso fulminante, la lesión más comúnmente observada es el edema cerebral. En las enfermedades hepáticas crónicas que cursan con episodios frecuentes de EH suele observarse un aumento en el número y tamaño de los astrocitos protoplasmáticos.

### **Pronóstico**

La EH es siempre un índice de insuficiencia hepatocelular grave.

- El pronóstico a corto plazo no es el mismo en todos los casos, dependiendo del factor patogénico predominante.
- La EH de la IHAG y la EH aguda espontánea del cirrótico son las que implican un peor pronóstico (mortalidad del 50% a los 6 meses).
- En la EH con factor precipitante evidenciable, el pronóstico inmediato está en relación con la naturaleza de aquel factor.
- La EH crónica es la de mejor pronóstico a corto plazo aunque muy invalidante. Representa una indicación de TH.

### **Tratamiento**

Son innumerables los tratamientos que se han propuesto en la EH. Este hecho es una evidencia de la multiplicidad de factores patogénicos que se consideran, por una parte, y del desconocimiento de los mecanismos íntimos del daño cerebral, por otra. Como norma general la conducta terapéutica es la misma que en cualquier paciente con disminución del nivel de conciencia.

En los episodios de EH se aconseja adoptar las siguientes medidas:

1. *Pacientes con EH grado III-IV*: Deben ser hospitalizados en una unidad de cuidados intensivos con ventilación mecánica.
2. *Identificación del factor precipitante*: La insuficiencia hepatoceleular y la presencia de colaterales portosistémicas son factores predisponentes o necesarios para que se produzca la EH. Sin embargo, lo más frecuente es que factores precipitantes exógenos desencadenen la EH, por ello el tratamiento de la EH se inicia con la identificación y manejo de los posibles factores desencadenantes. Los más frecuentes son: hemorragia digestiva, transgresiones dietéticas, estreñimiento, insuficiencia renal, alteraciones hidroelectrolíticas, infecciones y sedantes.
3. *Suspensión temporal de diuréticos*.
4. *Dieta hipoproteica*: No se recomienda. Por el contrario, es muy importante mantener un buen aporte nutricional.
5. *Lavado intestinal*: El lavado intestinal tiene como finalidad evacuar restos fecales retenidos o restos de sangre en el caso de la hemorragia digestiva. Se aconsejan enemas con 2 litros de agua con 100 cc lactulosa una vez y máximo dos veces.
6. *Administración de fármacos que disminuyan la flora colónica*: Entre estos fármacos destacamos:
  - a. La lactulosa, disacárido cuya disacaridasa, necesaria para su metabolismo, no la posee el organismo. En el colon es hidrolizado por las bacterias. No se conoce el mecanismo de acción en la EH. Actúa como laxante osmótico. La lactulosa llega intacta al colon, donde por acción de la flora sacarolítica se desdobra, produciéndose ácido láctico que provoca acidificación en la luz intestinal. Este descenso de pH del lumen del colon disminuye la absorción y aumenta la excreción fecal del amoníaco. La dosis es 30 cc/6 h y el objetivo es lograr 2-3 deposiciones pastosas al día.
  - b. Antibióticos: El único con eficacia demostrada es la rifaximina, antibiótico intraluminal con actividad contra gérmenes gram-negativos, gram-positivos y anaerobios. Actúa, por tanto, modulando la flora intestinal. La dosis demostrada eficaz es 1.200 mg/d, aunque eventualmente pudiera manejarse esta complicación con dosis menores ajustadas a la respuesta. No existen evidencias de que otros antibióticos (neomicina, metronidazol, norfloxacin) sean útiles en el tratamiento de la EH.

En cualquier caso, el tratamiento de primera línea siempre debe ser la lactulosa y se asociará rifaximina sólo en los pacientes no respondedores a dosis elevadas o que no toleren la lactulosa. La razón principal es su elevado costo; si bien existen estudios que demuestran que el uso de rifaximina logra remisión prolongada de la encefalopatía hepática.

Para concluir debemos recordar que:

1. Un paciente en EH es un ser humano grave que puede recuperar totalmente sus funciones cerebrales. La familia está impactada al ver a su ser querido en estas condiciones.
2. Hidratar adecuadamente.

3. No restricción proteica.
4. En EH grado II a III colocar una SNG.
5. En EH grado III intubar profilácticamente para evitar la aspiración bronquial.
6. La lactulosa es el tratamiento de primera línea.
7. El único antibiótico eficaz es la rifaximina. Debiera usarse de segunda línea y asociado a lactulosa.

## Referencias

1. Moore K, Wong F, Ginès P, et al. The management of ascites in cirrhosis: report on the consensus conference of the International Ascites Club. *Hepatology* 2003; 38: 258-66.
2. Cárdenas A, Ginès P. Therapy insight: management of hepatorenal syndrome. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2006; 3: 338-48.
3. García-Tsao G, Lim JK. Members of Veterans Affairs Hepatitis C Resource Center Program. Management and treatment of patients with cirrhosis and portal hypertension: recommendations from the Department of Veterans Affairs Hepatitis C. Resource Center Program and the National Hepatitis C Program. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 1802-29.
4. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol* 2010; 53: 397-417.
5. Cárdenas A, Ginès P. Management of patients with cirrhosis awaiting liver transplantation. *Gut* 2011; 60: 412-21.
6. Ginès P, Fernández J, Durand F, Saliba F. Management of critically-ill cirrhotic patients. *J Hepatol* 2012; 56 (Suppl 1): S13-S24.
7. García-Martínez R, Caraceni P, Bernardi M, et al. Albumin: pathophysiologic basis of its role in the treatment of cirrhosis and its complications. *Hepatology* 2013; 58: 1836-46.
8. Runyon B, AASLD. Introduction to the revised American Association for de Study of Liver Diseases practice guideline management of adult patients with ascites due to cirrhosis 2012. *Hepatology* 2013; 57: 1651-3.
9. Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, et al. Hepatic encephalopathy. Definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11<sup>th</sup> World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology* 2002; 35: 716-21.
10. Bajaj J, Barrett A, Bortey E, et al. Prolonged remission from hepatic encephalopathy with rifaximin: results of a placebo crossover analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41: 39-45.

---

# DAÑO HEPÁTICO POR TÓXICOS

---

*Dr. Fernando Gómez Letelier*

El daño hepático por fármacos, productos de herboristería y suplementos alimenticios, es una entidad clínica de baja frecuencia, pero está presente en el diagnóstico diferencial de la mayoría de los pacientes con enfermedad hepática, pues el espectro clínico es muy amplio, pudiendo simular prácticamente cualquier síndrome clínico de la hepatología, desde una alteración asintomática del perfil hepático hasta la insuficiencia hepática aguda (IHA). Si bien los fármacos son la causa más frecuente de hepatotoxicidad, preferimos utilizar el término daño hepático por tóxicos (DHT) para incluir a los productos de medicina alternativa y suplementos alimentarios que representan aproximadamente el 15% de los casos en el mundo occidental y más de 50% en algunas series de países orientales.

El estudio de esta patología ha sido de gran dificultad debido a la multiplicidad de mecanismos metabólicos involucrados y a la falta de buenos modelos animales para reproducir estas reacciones. Esto hace que sea muy difícil detectar en los estudios preclínicos las drogas con más riesgo de presentar toxicidad, en especial considerando que son de baja frecuencia. En muchos casos el DHT sólo es detectado después de un par de años en que la droga ha sido lanzada al mercado y ha sido expuesta a un suficiente número de pacientes. Esta situación es la principal causa de retiro de nuevos fármacos.

Dentro de las reacciones de hepatotoxicidad se distinguen las intrínsecas o dosis dependiente y las idiosincráticas, que son inesperadas y de baja frecuencia. Las reacciones dosis dependientes son predecibles y se producen en todos los sujetos expuestos ante una dosis lo suficientemente elevada. El tetracloruro de carbono y el paracetamol son clásicos ejemplos de reacciones intrínsecas, siendo el paracetamol la droga con mayor relevancia clínica.

## **Paracetamol**

El paracetamol es de metabolización hepática, principalmente por conjugación directa mediante glucuronización y en porcentaje menor por el CYP-450 (citocromo P450) produciendo el NPAQI, metabolito tóxico que requiere de glutatión para ser metabolizado. Si la dosis de paracetamol supera la capacidad de conjugación hepática habrá un aumento de la vía metabólica del NPAQI. Sobre 8-10 g de paracetamol se producirá daño de mayor o menor severidad en todos los pacientes. Con dosis menores de 8 g también puede existir toxicidad, especialmente si las reservas de glutatión se encuentran disminuidas como ocurre en embarazadas, desnutridos y alcohólicos. En enfermos con enfermedad hepática crónica por alcohol existe además, una inducción enzimática que acelera la producción de NPAQI, pudiendo también presentar toxicidad a dosis menores.

La hepatitis por paracetamol se caracteriza por gran elevación de transaminasas al segundo a tercer día, pudiendo llegar a valores sobre 10.000 UI. La hiperbilirrubinemia

usualmente no es muy significativa y se asocia a falla renal por necrosis tubular aguda.

La n-acetilcisteína (NAC) es el antídoto, al aumentar las reservas de glutatión, sin embargo, si se utiliza tardíamente cuando los niveles de paracetamol vienen en descenso su eficacia es limitada. Si bien los niveles de la droga en plasma son de utilidad para correlacionarlos con el tiempo desde su ingesta y predecir el riesgo de insuficiencia hepática, se recomienda utilizar el antídoto de inmediato, pues su uso no tiene ningún efecto colateral y su retraso puede ser fatal. Se utiliza NAC en dosis de 140 mg/kg de carga y luego 70 mg/kg cada 4 h hasta completar 17 dosis. En Chile sólo disponemos de la forma oral, la cual parece tener la misma eficiencia que la endovenosa.

Si la consulta es muy precoz pudiera ser de utilidad el lavado gástrico y uso de carbón activado para reducir su absorción (capítulo Insuficiencia hepática aguda).

## Reacciones Idiosincráticas

Se han descrito más de 1.000 drogas o hierbas de medicina alternativa y suplementos nutricionales relacionados con hepatotoxicidad. La incidencia descrita históricamente era muy baja (1/100.000 casos expuestos), sin embargo, en los últimos años, gracias al esfuerzo de países que han desarrollado buenos sistemas de registro, se ha logrado estimar una incidencia de 14 a 19/100.000 habitantes y 30% de pacientes desarrollan ictericia. En Chile, la mayoría de los reportes son de series de casos clínicos, sin poder estimar una tasa de incidencia nacional.

Las drogas más frecuentemente involucradas son antimicrobianos, antiepilépticos y antiinflamatorios no esteroideos. Los alimentos para aumentar masa muscular y productos de dieta con concentrados de té verde son los más reportados en el caso de los suplementos no farmacológicos. Mención especial tiene la combinación Amoxicilina + ácido clavulánico, de alto uso en el mundo y que representa el fármaco más reportado en diversas series, con una tasa estimada de 1/2.300 pacientes expuestos. Habitualmente produce una reacción de tipo mixto o colestásica y tiene baja frecuencia de IHA.

Alrededor de 15% de las reacciones idiosincráticas son de tipo hipersensibilidad, mediado por mecanismos inmunoalérgicos. En estos casos, la segunda o tercera exposición a la droga genera una reacción de mayor severidad.

El resto de los casos presentan mecanismos fisiopatológicos diversos. Se ha demostrado que la delección genética de algunas isoformas específicas del CYP450 puede contribuir a la acumulación de metabolitos tóxicos. Otro mecanismo es la disfunción mitocondrial que puede ser provocada por la droga o sus metabolitos. También se han involucrado factores ambientales como infecciones virales o bacterianas, que mediante factores proinflamatorios pueden actuar en forma sinérgica desplazando el umbral del nivel de toxicidad a dosis terapéuticas.

Se han identificado algunos factores de riesgo de presentar DHT. El género femenino, la edad mayor, desnutrición, obesidad, embarazo y uso de otros medicamentos inductores del CYP450.

Si bien clásicamente estas reacciones han sido catalogadas como dosis indepen-



diente, existen estudios que han mostrado que los fármacos utilizados a dosis mayores y por tiempo más prolongado, tendrían mayor riesgo de toxicidad en el grupo de reacciones idiosincráticas no inmunoalérgicas.

### Presentación clínica y pronóstico

Las formas de presentación clínica del DHT es variada. La razón (R) entre el número de veces que se encuentran elevada la ALT/FA (transaminasa pirúvica/fosfatasa alcalina) nos define el patrón: Hepatítico  $R > 5$ , Colestásico  $R < 2$ , mixto  $R 2$  a  $5$ . En otros casos la droga expuesta puede derivar a una entidad clínica más específica como esteatohepatitis, cirrosis, colangitis esclerosante, enfermedad veno-oclusiva, Budd Chiari, adenomas, etc. (Tabla 1).

El estudio DILIN, registro prospectivo de casos de USA, en 899 casos consecutivos de DHT, mostró que 54% de los casos son de patrón hepatítico, 23% colestásico y 23% mixtos. En el grupo hepatítico la edad fue significativamente menor y 65% eran mujeres. La mayoría de los casos fueron leves, pero también en este grupo se concentraron los casos graves. Los casos colestásicos en tanto, destacan por ser más prolongados y con mayor posibilidad de evolucionar a un daño crónico. Los casos mixtos tienden a tener menor posibilidad de evolución grave y rara vez se hacen crónicos.

Algunos de estos casos, independiente del patrón, tienen características inmunoalérgicas, presentando eosinofilia, *rash* cutáneo y diversos anticuerpos, incluyendo antinucleares en algunos de ellos. Estos casos fueron discretamente más frecuentes en los colestásicos y mixtos (16 y 18%) que en los hepatíticos (11%).

La gravedad del DHT es muy variable, la mayoría de los casos son asintomáticos y se presentan en los primeros tres meses de iniciada la droga. La elevación asintomática de transaminasas no siempre persiste en el tiempo, lo que está bien descrito en drogas como las estatinas y terapia antituberculosa. En los casos en que la droga es de alta importancia terapéutica, pueden tolerarse elevaciones de transaminasas, siempre que no superen niveles sobre 5 veces el valor normal.

**Tabla 1. Tipos de reacción clínico-patológica**

Tipo de reacción	Drogas típicamente involucradas
Hepatocelular aguda	Isoniacida, Fenitoína, Halotano, Nitrofurantoína, Disulfirán, Propiltiuracilo, Terbinafina, Flutamida
Colestásica	Clorpromazina, Antidepresivos tricíclicos, Amoxicilina-ácido clavulánico, Eritromicina, Anticonceptivos orales
Esteatohepatitis	Tamoxifeno, Amiodarona, Metotrexato
Estatosis Microvesicular	Ac acetil salicílico, Tetraciclina, Acido Valproico
Hepatitis granulomatosa	Carbamazepina, Alopurinol, Hidralazina
Hepatitis crónica-cirrosis	Nitrofurantoína, Antiflamatorios no esteroideos
Enf. Colestásica crónica	Clorpromazina, Flucloxacilina, Cotrimoxazol
Enfermedades vasculares	Anticonceptivos, Anabólicos

Si bien la IHA es una situación clínica de baja frecuencia, el DHT es una de sus etiologías más relevantes. En los países occidentales del hemisferio norte, el intento suicida por paracetamol puede llegar a representar cerca del 50% de las causas de IHA. De las hepatitis fulminante no paracetamol, los fármacos son también una de las etiologías más importantes, destacando: antituberculosos, sulfas, antibióticos, antifúngicos, antiepilépticos y antiinflamatorios no esteroideos.

El mayor riesgo de IHA se presenta en pacientes que presentan un patrón de daño hepatocelular con ictericia (bilirrubina total  $> 2$ ). En este grupo de pacientes el 10% presentará una evolución grave, lo que se conoce como “Hy’s law” debido a la descripción de Hyman Zimmerman y que posteriormente han confirmado otras series. El género femenino, altos niveles de transaminasas ( $> 17$  veces), valores de bilirrubina sobre 6 mg/dl y la relación AST/ALT  $> 1,5$  serían factores de especial riesgo de IHA. La mortalidad en pacientes con DHT está asociada a falla hepática en la mitad de los casos. El resto fallecen por comorbilidades, principalmente neoplasias y patología cardiovascular.

La mejoría de los exámenes de función hepática en general se produce en un tiempo menor de 2 meses en las reacciones hepáticas y hasta 6 meses en los cuadros colestásicos.

La droga involucrada intrínsecamente influye en el pronóstico, pues se ha visto que algunas como el Halotano presentan hepatitis grave en un alto porcentaje, en tanto otras como Eritromicina habitualmente presentan un buen pronóstico.

## Diagnóstico

El diagnóstico de DHT es siempre un desafío. Clásicamente se ha definido como la elevación de transaminasas, bilirrubina o fosfatasas alcalinas sobre 2 veces el valor normal en relación con una exposición a una droga sospechosa y en ausencia de otra causa que lo explique. Sin embargo, en reciente consenso en el diagnóstico de DHT, se sugiere elevar el valor de corte de las transaminasas a 5 veces el valor normal, lo que deja fuera a casos sin mayor relevancia clínica y evita la confusión diagnóstica con la esteatohepatitis no alcohólica, que frecuentemente eleva transaminasas en rangos bajos. También se considera significativa una elevación de ALT 3 veces si se acompaña de hiperbilirrubinemia sobre 2 veces. La elevación aislada de bilirrubina o de GGT no debe ser considerada como un DHT.

La anamnesis detallada de posibles drogas, hierbas medicinales y suplementos nutricionales expuestos es fundamental. El antecedente del uso de una droga sospechosa y su relación temporal con la presentación clínica es lo que finalmente lleva al diagnóstico, con mayor o menor grado de certeza. En general, es más sospechosa como causal una droga que se ha comenzado a usar entre los 5 y 90 días previos al inicio del cuadro. Si la droga ha sido suspendida hace más de 15 días en los cuadros hepatocelulares o más de 30 días en los colestásicos, es menos probable su causalidad. Se han desarrollado diversas escalas de puntuación para definir si la droga tiene mayor o menor grado de posibilidad de ser responsable, éstas definen diagnósticos “definitivo”, “probable”, “posible” y “excluido”. La escala de CIOMS/RUCAM

(disponible en calculadoras *web*) es la que utiliza el grupo Slatindili (registro español/ latinoamericano), sin embargo, otros grupos aplican otras escalas o utilizan el consenso de expertos. La histología, si bien no es requerida en todos los casos, también puede aportar con alteraciones características.

Ante la duda diagnóstica de DHT se recomienda revisar el sitio *web* <http://www.livertox.nih.gov/>, que contiene una base de datos actualizada y colaborativa del National Institute of Health y la National Library of Medicine de todas las drogas y suplementos de los cuales existen reportes de hepatotoxicidad con las características clínicas y bibliografía respectiva.

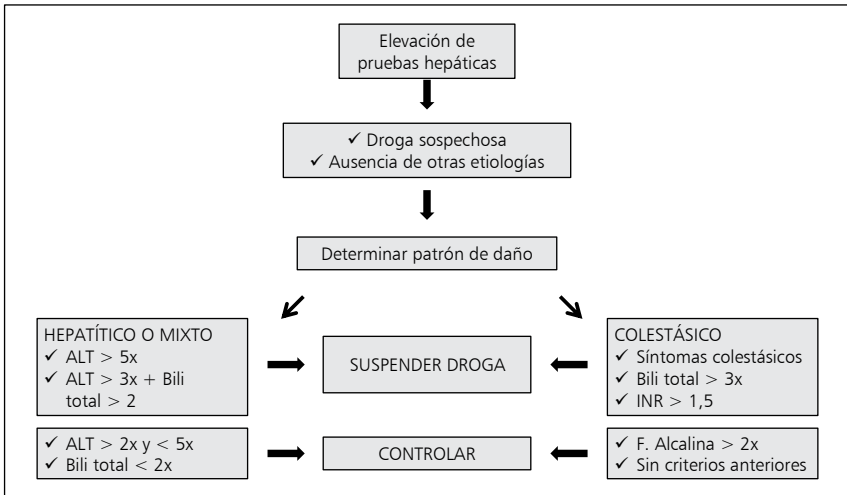
### Tratamiento

Lo más importante es la sospecha precoz y retiro de la droga hepatotóxica (Figura 1).

La n-acetil cisteína debe ser precozmente administrada en casos por paracetamol. También existe alguna evidencia a favor de su uso en IHA no paracetamol, en el grupo de pacientes con encefalopatía grado I-II, lo que sería atribuible a efecto antioxidante del aumento de glutatión.

Los casos más graves deben manejarse en Unidades de Cuidados Intensivos de alta complejidad de centros que disponen de trasplante hepático.

El uso de corticoides no está avalado de rutina, sin embargo, en casos mediados por hipersensibilidad, en especial en asociación al síndrome de DRESS tienen una indicación, al igual que en la hepatitis autoinmune inducida por drogas.



**Figura 1.** Diagrama de flujo de toma de decisiones en DHT. R = SGPT observada/SGPT valor normal/FA observada/FA valor normal. Patrón hepatítico = R > 5. Patrón colestásico = R < 2. Patrón mixto = R < 5 y > 2.

## Prevención

La educación del paciente es fundamental para la prevención. Es importante advertir ante el uso de ciertas drogas de mayor riesgo, la importancia de no automedicarse con otros fármacos que pueden inducir CYP450 y evitar el consumo de alcohol.

La monitorización preventiva de pruebas de función hepática en pacientes que utilizan drogas de alto riesgo, como el tratamiento antituberculoso, parece razonable, sin embargo, no garantiza la ausencia de presentación de casos graves.

La cirrosis puede aumentar el riesgo de hepatotoxicidad en especial en tóxicos directos como paracetamol. En la mayoría de los casos de reacciones idiosincráticas, si bien no aumentará la posibilidad de presentación, de hacerlo, la gravedad será mayor, por lo tanto, es importante valorar el riesgo *versus* beneficio del uso de una droga en todo paciente cirrótico.

La identificación de marcadores genéticos como determinados tipos de HLA en un futuro, debiera tener la utilidad clínica de predecir el riesgo ante determinadas drogas, sin embargo, aún no se disponen en la práctica clínica.

## Referencias

1. Björnsson E, Bergmann O, Björnsson H, et al. Incidence, presentation, and outcomes in patients with drug-induced liver injury in the general population of Iceland. *Gastroenterology* 2013; 144: 1419-25.
2. Sgro C, Clinard F, Ouazir K, et al. Incidence of drug-induced hepatic injuries: a French population-based study. *Hepatology* 2002; 36: 451-5.
3. Contreras J, Ponjachick J, Planzer M, et al. Daño hepático por fármacos: características clínicas e histológicas en 33 casos. *Rev Med Chile* 2003; 131: 1128-34.
4. Roth R, Ganey P. Intrinsic *versus* idiosyncratic drug induced hepatotoxicity: two villains or one? *J Pharmacol Exp Ther* 2010; 332: 692-7.
5. Chalasani N, Bonkovsky H, Fontana R, et al. Features and Outcomes of 899 Patients with Drug-induced Liver Injury: The DILIN Prospective Study. *Gastroenterology* 2015; 148: 1340-52.
6. Reuben A, Koch D, Lee W, et al. Drug-induced acute liver failure: results of a U.S. multicenter prospective study. *Hepatology* 2010; 52: 2065-76.
7. Robles-Díaz M, Lucena M, Kaplowitz N, et al. Use of Hy's law and a new composite algorithm to predict acute liver failure in patients with drug-induced liver injury. *Gastroenterology* 2014; 147: 109-18.
8. Lucena M, Camargo R, Andrade R, et al. Comparison of two clinical scales for causality assessment in hepatotoxicity. *Hepatology* 2001; 33: 123-30.
9. Hoofnagle J, Serrano J, Knoblen J, Navarro V. LiverTox: A website on drug-induced liver injury. *Hepatology* 2013; 57: 873-4.
10. Lee W, Hynan L, Rossaro L, et al. Acute Liver Failure Study Group. Intravenous N-acetylcysteine improves transplant-free survival in early stage non-acetaminophen acute liver failure. *Gastroenterology* 2009; 137: 856-64.

---

# ENFERMEDADES METABÓLICAS HEREDITARIAS DEL HÍGADO

---

*Dr. Rodrigo Zapata Larrain*

## Introducción

Las enfermedades metabólicas hereditarias del hígado (EMHH) corresponden a un grupo heterogéneo de enfermedades relacionadas con un trastorno bioquímico de carácter genético/hereditario, que se pueden expresar a diferentes edades y con una amplia gama de manifestaciones hepáticas y extrahepáticas. Durante su evolución pueden producir un compromiso progresivo hepático con grados variables de fibrosis, disfunción hepática y requerir incluso de un trasplante hepático (TH).

Algunos defectos genéticos puntuales determinan anomalías en la síntesis o metabolismo de proteínas, carbohidratos, grasas, transporte de metales, etc. Ello condiciona una acumulación tóxica progresiva de alguna sustancia, determinando daño progresivo hepático que puede ser un epifenómeno de una enfermedad sistémica generalizada (ej. glucogenosis, fosfolipidosis). Otras enfermedades metabólicas tienen al hígado como el principal órgano afectado, determinando manifestaciones agudas, subagudas o crónicas, que se pueden hacer evidentes precozmente en la niñez, adolescencia o más tardíamente incluso como adulto mayor (enfermedad de Wilson por cobre, déficit de alfa 1-antitripsina o hemocromatosis hereditaria).

El diagnóstico y tratamiento oportuno de las EMHH, puede cambiar la historia natural de estas enfermedades previniendo sus complicaciones, y con posibilidades de test genéticos a familiares y consejería genética. En situaciones muy avanzadas el TH, además de recuperar la función hepática, puede corregir la alteración metabólica bioquímica subyacente y curar la enfermedad (ej. enfermedad de Wilson y el déficit de alfa 1-antitripsina).

En Estados Unidos, aproximadamente 20% de los TH pediátricos y 5% de los TH en adultos son a consecuencia de alguna complicación grave derivada de las EMHH.

En este capítulo, hemos incluido sólo algunas EMHH por mayor frecuencia en el adulto:

1. Déficit de alfa-1 Antitripsina.
2. Hemocromatosis.
3. Enfermedad de Wilson.

## Déficit de alfa-1 antitripsina ( $\alpha$ -1-AT)

### *Definición y concepto*

Enfermedad hereditaria autosómica recesiva con expresión co-dominante, frecuente en la población caucásica, de origen nor-europeo. Se considera la enfermedad metabólica genética más frecuente con afección hepática y en niños, es la segunda causa de TH después de la atresia biliar. La  $\alpha$ -1-AT es un inhibidor de la familia de serinaproteasas séricas, producida especialmente en el hígado y en menor grado en

céculas epiteliales pulmonares e intestinales (neutrófilos y macrófagos alveolares), que inactiva una serie de proteasas (tripsina, quimotripsina, catepsina G y elastasa, presentes en los neutrófilos). Su ausencia determina daño celular progresivo por predominio de la actividad de enzimas proteolíticas que se asocia a daño hepático y a daño pulmonar (enfisema).

### **Epidemiología**

En población norteamericana y nor-europea la incidencia de la mutación homocigota se observa en 1/1.600 a 1/5.000 nacidos vivos. A pesar de su alta prevalencia, solamente 10-15% de los pacientes con el fenotipo PiZZ (homocigoto) desarrolla una enfermedad hepática o pulmonar significativa. Aproximadamente 2% de la población en EE. UU. es heterocigota para el alelo Z y 0,05% es homocigota (PiZZ). La prevalencia en Latinoamérica es 5 veces menor, y en África y Asia casi inexistente.

### **Etiopatogenia**

La alfa-1-At es el inhibidor de proteasa más abundante en el organismo, con valores plasmáticos entre 103-200 mg/dl. Es sintetizada casi exclusivamente en el hígado y el gen que codifica la  $\alpha$ -1-AT (SERPINA1) se ubica en el cromosoma 14q31-32.3. En humanos, los productos génicos variantes (más de 100), algunos sin valor clínico, se distinguen por métodos electroforéticos y se agrupan de acuerdo a la clasificación fenotípica Pi (“Protease inhibitor”) y se asigna además una letra del alfabeto (de la A a la Z) para cada grupo de variantes alélicas. La forma alélica normal se denomina PiMM y está presente en más del 90% de la población general sana y se asocia a niveles normales de  $\alpha$ -1-AT. Las letras S y Z designan variantes de la glucoproteína con desplazamiento electroforético más lento.

La forma patológica más frecuente, que determina enfermedad hepática y pulmonar, es la variante PiZZ (variante homocigota por mutación del gen, que determina la sustitución Glu343Lys en el producto génico que se pliega anormalmente, formando y acumulando homopolímeros y agregados insolubles tóxicos dentro del retículo endoplásmico, lo que determina daño progresivo de hepatocitos, inflamación y fibrosis progresiva por desbalance proteolítico. Los genotipos más frecuentes descritos son: MM, MS, SS, MZ, SZ y ZZ, y ellos se relacionan a 100, 80, 60, 55, 40 y 15% respectivamente de la actividad de la  $\alpha$ -1-AT. Así, los genotipos SZ y ZZ son los asociados con mayor deficiencia de  $\alpha$ -1-AT y así, mayor riesgo de enfermedad relevante.

### **Clínica**

La forma de presentación inicial más frecuente corresponde a la ictericia neonatal con elevación de transaminasas. En recién nacidos PiZZ, entre 8-12% presentan colestasia neonatal y hasta 50% tendrán elevación asintomática de transaminasas. El cuadro colestásico se inicia entre las 2 y 16 semanas de vida, resolviéndose generalmente a los 6 a 12 meses de edad. Un pequeño grupo de estos pacientes (< 10%) pueden progresar a cirrosis de la infancia o hepatitis fulminante. Se considera que 60-70% de los que debutaron con colestasis neonatal necesitarán TH antes de los 15 años.

En otros pacientes persiste la elevación asintomática de transaminasas durante muchos años. Alrededor del 10% de los portadores PiZZ, progresa con los años

a un daño hepático crónico (en promedio a los 30-40 años) con grados variables de cirrosis e hipertensión portal, debido a una ductopenia intrahepática progresiva que puede requerir de TH. El 2-3% de los pacientes con déficit de  $\alpha$ -1-AT presentarán un hepatocarcinoma durante su evolución, incluso sin cirrosis subyacente. En globo, sólo 2% de los pacientes con cirrosis hepática, son debidos en parte a déficit de  $\alpha$ -1-AT.

Alrededor de 5-10% de los pacientes presentarán compromiso pulmonar, que se expresa como enfisema pulmonar en el adulto (> 40 años). Sólo 3% de los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica son explicadas por déficit de  $\alpha$ -1-AT.

Al examen físico lo único relevante puede ser la hepato-esplenomegalia y, en niños más grandes, signos de hipertensión portal y/o signos de paniculitis recurrente en piel del tronco y extremidades proximales.

El consumo de alcohol, drogas hepatotóxicas o coexistencia con otras hepatopatías (esteatohepatitis no alcohólica, hepatitis viral, sobrecarga de hierro, etc.) aumentan la incidencia de cirrosis.

### Diagnóstico

El diagnóstico se inicia con un nivel plasmático bajo de  $\alpha$ -1-AT y luego con una determinación de fenotipo/genotipo. Deben descartarse otras causas de daño hepático (viral, drogas, etc.).

El diagnóstico se plantea frente a la sospecha clínica y con ayuda de exámenes complementarios de laboratorio que incluyen (Tabla 1): a) Nivel sérico de  $\alpha$ -1-AT < 25% del límite normal. Tener en cuenta que estados inflamatorios sistémicos pueden elevar la  $\alpha$ -1-AT aún en estos pacientes; b) Electroforesis de proteínas: demuestra una disminución del nivel de  $\alpha$ -1-globulina; c) Inmunofijación y análisis de fenotipo (PiZZ) que es el elemento diagnóstico más relevante y d) Biopsia hepática: Útil en homocigotos, observándose gránulos PAS positivos, diastasa resistentes, presentes en el retículo endoplásmico del citoplasma de los hepatocitos con distribución preferente periportal. Esto corresponde al material proteico no secretado. La tinción con inmunoperoxidasa también puede confirmar estos gránulos proteicos.

Tabla 1. Métodos diagnósticos para deficiencia de alfa-1-antitripsina

Método	Resultado
• Electroforesis de proteínas	Disminución de la fracción alfa 1 globulina (la $\alpha$ -1-AT, constituye el 90% de esta fracción)
• Niveles séricos de $\alpha$ -1-AT (Mediante inmunodifusión radial, ELISA o Nefelometría)	• Personas sanas PiMM: 80-180 mg/dL • En fenotipo PiZZ: < 60 mg/dL
• Fenotipo sérico de la $\alpha$ -1-AT: Pi (Mediante electroforesis en gel acrilamida)	Fenotipo PiZZ, PiS
• Genotipo de $\alpha$ -1-AT (Mediante PCR-DNA)	Para alelos M, Z, S
• Biopsia hepática	Gránulos eosinofílicos PAS (+) en citoplasma de hepatocitos

### **Tratamiento**

El tratamiento es preventivo y de soporte. Evitar el tabaco, vacunas (influenza, neumococo), broncodilatadores, rehabilitación pulmonar, etc. Mantener la lactancia materna hasta el año de vida, para así, disminuir las manifestaciones colestásicas y en algunos casos asociar ácido ursodeoxicólico oral.

No existen terapias específicas para la hepatopatía de estos pacientes. En pacientes con daño hepático avanzado la alternativa es el TH, que además, permite corregir el defecto metabólico y curar el déficit de  $\alpha$ -1-AT, pues el paciente adquiere el fenotipo “Pi” del donante y alcanza niveles plasmáticos normales de  $\alpha$ -1-AT, logrando tasas de sobrevida superior al 80% a 5 años.

El uso de terapias de reemplazo con  $\alpha$ -1-AT recombinante intravenoso o intraqueal está disponible en pacientes con enfermedad pulmonar establecida (ej. anti-tripsina plasmática humana purificada) con resultados variables, retrasando el daño pulmonar, pero no tiene utilidad en prevenir la enfermedad hepática. Recientemente se ha ensayado el uso de carbamazepina oral que estimula la degradación del homopolímero afectado de  $\alpha$ -1-AT, disminuyendo sus efectos proteotóxicos y revirtiendo la fibrosis en modelos murinos y se encuentra en fase II/III, actualmente en estudios de pacientes. El trasplante pulmonar es una opción en pacientes con enfisema severo. Otras terapias en investigación incluyen las terapias génicas y celulares.

### **Hemocromatosis (HC)**

#### **Definición y concepto**

Corresponde a un trastorno del metabolismo del hierro, caracterizado por su depósito excesivo y progresivo en diferentes parénquimas: hígado, páncreas, corazón, gónadas e hipófisis. Esta sobrecarga de hierro determina daño tisular progresivo e insuficiencia funcional.

#### **Clasificación**

Existen tres formas de hemocromatosis:

- a) La hemocromatosis hereditaria o genética (HCH); antiguamente llamada primaria o idiopática. Se divide en 5 subtipos:
    - Tipo I: Es la más frecuente y relacionada a mutaciones del gen HFE en el cromosoma 6.
    - Tipo IIA: Relacionada al gen hemojuvelina; HJV.
    - Tipo IIB: Relacionada con la hepcidina; HAMP.
    - Tipo III: Relacionada con el receptor 2 de la transferrina; TfR2.
    - Tipo IV o enfermedad de la ferroportina: Relacionada con la ferroportina; FPN o SLC40A1.
  - b) La HC secundaria, se debe a una acumulación excesiva de hierro debido a diferentes mecanismos (eritropoyesis inefectiva, politransfusiones, sobrecarga de hierro parenteral iatrogénica, etc.).
  - c) Las formas de HC misceláneas: como la hemocromatosis neonatal, la atranferrinemia congénita, la aceruloplasminemia y el síndrome de GRACILE.
- En este capítulo sólo nos referiremos a la HC hereditaria.



### **Epidemiología**

La HCH es la causa hereditaria más frecuente de cirrosis hepática. Afecta a 1 de cada 200-400 individuos caucásicos blancos de descendencia nor-europea (especialmente de origen nórdico o celta). Es infrecuente en población indígena de África, Asia y América del Sur. Estudios epidemiológicos del gen HFE en población sana chilena permiten estimar que la prevalencia de la mutación homocigota C282Y sería de 1/6.250 personas, lo cual es significativamente menos frecuente que en población norteamericana (1/270) y australiana (1/188).

### **Etiopatogenia**

La forma más frecuente de HCH es la relacionada a mutaciones del gen HFE. Esta corresponde a una enfermedad autosómica recesiva asociada a mutaciones en el brazo corto del cromosoma 6 (mutaciones gen HFE) cercano al locus para HLA.

La mutación principal asociada al gen HFE es la mutación homocigota Cys282Tyr (C282Y, causada por un polimorfismo 845G) que se observa en 80-85% de los pacientes con fenotipo de HH en Europa, Estados Unidos y Australia. El 0,2% de los caucásicos es homocigoto, y hasta 6% heterocigoto para esta mutación. Las otras dos mutaciones más frecuentes son la His63Asp (H63D) y la Ser65Cys (S65C), que generalmente no se asocian a sobrecarga de hierro, a menos que se presenten como heterocigotos compuestos (C282Y/H63D o C282Y/S65C) y estas condiciones se pueden ver en 2-5% de los pacientes con HCH.

La expresión fenotípica (sobrecarga de hierro variable) ocurre en 70% de los individuos homocigotos para C282Y, y en menos del 10% de ellos se producirá una sobrecarga importante de hierro asociada a daño de órganos y manifestaciones clínicas (poco penetrante). La discrepancia entre la presencia de mutaciones del gen HFE y su expresión fenotípica indica que, otros factores ambientales o genéticos, contribuyen a su expresión (ingesta de alcohol, virus, obesidad e hígado graso, etc.).

Existe aún 10-20% de las HCH que no presentan ninguna de estas mutaciones del gen HFE y se deberían a otras mutaciones de genes relacionados con el hierro.

La absorción intestinal diaria normal de hierro es de aproximadamente 1-2 mg/día, en los pacientes con HCH es 10 a 20 veces mayor, por una disregulación de los mecanismos de absorción de hierro.

El gen HFE codifica la síntesis de una proteína transmembranosa de 343 aminoácidos (con un dominio extracelular y una cola citoplasmática corta), que se expresa en muchas células, incluyendo células de las criptas duodenales. Esta proteína interactúa con la B2 microglobulina y el receptor de transferrina-1 (TfR1), facilitando la captación de hierro al interior de las células. La hepcidina (péptido de 25 aminoácidos producido en hepatocitos) es la principal hormona reguladora del hierro, y se une a la ferroportina (tanto en macrófagos como células intestinales) determinando su internalización y degradación, con lo cual se inhibe la exportación de hierro desde estos dos tipos de células. Las mutaciones descritas en la HCH condicionan una inactivación funcional de la proteína HFE y una menor expresión de la hepcidina lo cual determina un aumento de la absorción intestinal de hierro a través de una "up-regulation" de los niveles de ferroportina en enterocitos.

La sobrecarga de hierro a largo plazo determina daño oxidativo, peroxidación

de lípidos, daño de funciones de membranas mitocondriales y lisosomales, que con el tiempo producen daño permanente y fibrosis tisular especialmente del hígado (cirrosis, hepatocarcinoma), páncreas endocrino (diabetes mellitus), articulaciones (artritis, artralgiás), corazón (miocardiopatía) e hipófisis (hipogonadismo hipogonadotrópico).

### ***Clínica***

La HCH es asintomática durante largo tiempo, mientras se va produciendo la sobrecarga progresiva de hierro y el daño tisular. Los síntomas generalmente aparecen cuando se ha producido daño tisular importante, lo cual generalmente ocurre con sobrecargas de hierro corporal de unos 10 a 20 g, siendo la edad más habitual de presentación al diagnóstico entre los 40 a 60 años, y más frecuente en hombres que en mujeres (relación 8:2). Las pérdidas crónicas durante los ciclos menstruales protegen a la mujer de una enfermedad sintomática precoz.

La “triada clínica clásica de Trousseau” o “diabetes bronceada” (hepatomegalia, diabetes e hiperpigmentación) es infrecuente hoy en día y sólo se ve en pacientes con enfermedad avanzada. Los síntomas de la HCH son variables: debilidad, fatigabilidad, dolor abdominal, baja de peso, artralgiás, impotencia, amenorrea. Con cierta frecuencia se observa artritis de 2º y 3º metacarpo-falanges en manos. Algunos pacientes presentan esplenomegalia, atrofia testicular y miocardiopatía dilatada. La hiperpigmentación cutánea puede ser leve y tiene un tono bronceado. Algunas infecciones son más frecuentes en los pacientes con sobrecarga de hierro e incluyen: *Vibrio vulnificus*, *Listeria monocytogenes*, *Yersinia enterocolitica* y *Pasteurella pseudotuberculosis*. Las alteraciones de las transaminasas son habitualmente discretas. Los pacientes con HCH y cirrosis tienen casi 100 veces más riesgo de presentar hepatocarcinoma que la población general. Algunos estudios han sugerido que estas mutaciones del gen HFE se relacionan con mayor progresión de varios cánceres (colon, mama, próstata y ovario).

Los síntomas al diagnóstico han ido cambiando en las últimas décadas gracias a un diagnóstico más precoz y chequeos de salud. Existen pacientes adultos oligosintomáticos, incluso sanos, en los cuales se diagnostica la enfermedad debido a la detección de alteraciones de laboratorio hepático o al estudiar a familiares cercanos de pacientes con HCH.

### ***Diagnóstico***

El diagnóstico de HCH requiere de un alto índice de sospecha clínica y una correlación clínico-patológica. Debe demostrarse una sobrecarga de hierro corporal (% saturación de transferrina y ferritina), exceso de hierro en células parenquimatosas (generalmente en el hígado), una historia clínica y laboratorio que permitan excluir otras causas de sobrecarga de hierro corporal (Figura 1). Un aumento en la saturación de transferrina sobre 45% es el indicador más sensible de sobrecarga de hierro y por lo tanto, la alteración fenotípica más precoz de la HCH. Este parámetro se calcula dividiendo la ferremia ( $\mu\text{mol/L}$ ) por la TIBC ( $\text{g/L}$ ) y multiplicando este resultado por 100. El examen debe realizarse en ayunas.

La ferritina sérica es generalmente proporcional a la cuantía del depósito de hierro

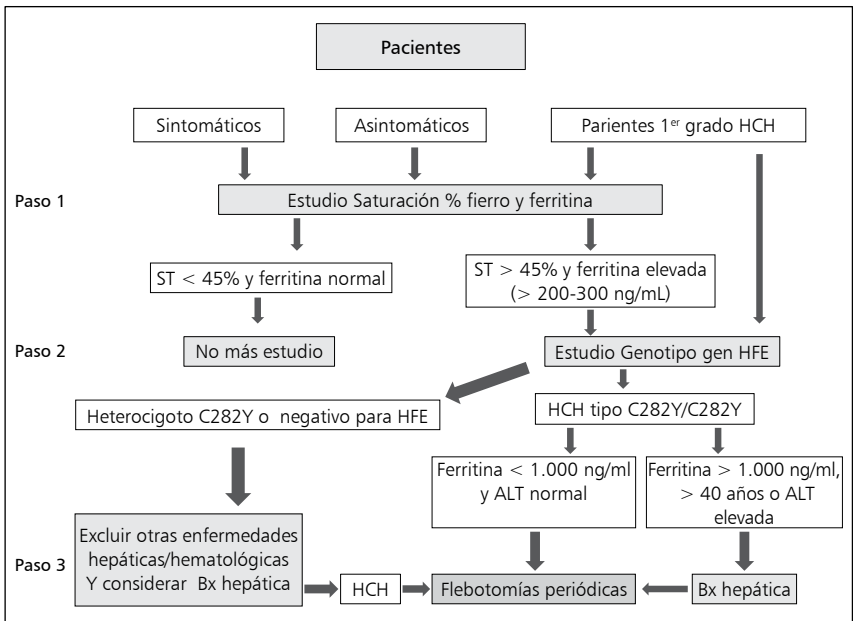
en el organismo, sin embargo, por ser una proteína de fase aguda puede elevarse en otras condiciones patológicas (infección, inflamación, etc). El nivel sérico normal de ferritina es < 300 ng/ml en hombres y < 200 ng/ml en mujeres.

La resonancia nuclear magnética (RNM) de hígado es de alta sensibilidad y especificidad en pacientes con HCH, demostrando el masivo depósito del hierro.

El diagnóstico de HCH debe plantearse frente a todo paciente con una hepatomegalia o cirrosis de causa no precisada, hiperpigmentación cutánea, miocardiopatía, diabetes, artritis o hipogonadismo con evidencias de sobrecarga de hierro (saturación de transferrina > 45% y/o ferritina sérica > 300 ng/ml en el hombre o > 200 ng/ml en la mujer).

Los criterios fenotípicos usados para el diagnóstico de HCH incluyen: a) Hierro hepático teñido en exceso (grado III-IV/IV de Scheuer) predominio hepatocelular; b) Concentración hepática de hierro aumentada (> 80 μmol/g seco de peso); c) Índice hepático de hierro (IHF) mayor de 1,9; d) Hierro total acumulado removido por flebotomías mayor de 5 g. Los tres primeros criterios dependen de una biopsia hepática y el último es un criterio retrospectivo.

Además, debe considerarse el estudio de las mutaciones del gen HFE en todo paciente con signos de sobrecarga de hierro (saturación de transferrina > 45% y/o ferritina sérica > 300 ng/ml en el hombre o > 200 ng/ml en la mujer) (Figura 1).



**Figura 1.** Algoritmo diagnóstico y terapéutico en pacientes y familiares con sospecha de hemocromatosis hereditaria (HCH).

Es importante destacar que en pacientes con sospecha de HCH mayores de 40 y con alteración de pruebas hepáticas, y especialmente si presentan una ferritina mayor de 1.000 ng/ml, parece razonable realizar una biopsia hepática (a menos que exista evidencias claras de cirrosis), pues en estos enfermos existe mayor posibilidad de tener cirrosis al momento del diagnóstico (valor pronóstico y mayor riesgo futuro de hepatocarcinoma).

En pacientes con ferritina < 1.000 ng/ml, con ALT normal y en ausencia de hepatomegalia, la posibilidad de cirrosis o fibrosis avanzada es menos de 5%. Los pacientes con cirrosis al diagnóstico tienen 5,5 veces mayor riesgo de mortalidad que los sin cirrosis.

La biopsia hepática permite valorar el grado de lesión histológica y confirmar la localización y cuantía del depósito excesivo de hierro hepático, el que ocurre especialmente en los hepatocitos. En la sobrecarga secundaria de hierro, el depósito de éste predomina en las células de Kúpfer y más tardíamente en los hepatocitos. La determinación de hierro tisular puede ser cualitativa (muestras teñidas con azul de Prusia, graduándose del I-IV según Scheuer) o cuantitativa (mediante espectrofotometría de absorción atómica, siendo los valores normales entre 250-1.800 pg/g peso seco hepático). Dado que la concentración hepática de hierro aumenta progresivamente con la edad, se recomienda calcular el índice hepático de hierro (IHF) = concentración hepática de hierro ( $\mu\text{mol/g}$ ) dividido por la edad del paciente (en años). Un índice mayor de 1,9 se considera muy sensible (91%) y específico para el diagnóstico de HCH. Sin embargo, otras patologías (cirrosis por virus C, cirrosis alcohólica, esteatohepatitis no alcohólica, porfiria cutánea tarda, etc.) también pueden presentar IHF mayores de 1,9 con lo cual el diagnóstico fenotípico de HCH se hace aún más complejo.

Debe considerarse que en pacientes con HCH en Chile, parece existir una significativa menor asociación con las mutaciones descritas del gen HFE, aparentemente por la mezcla étnica (caucásica de origen español con población indígena chilena que no presentaría estas mutaciones), por ende, con mucha mayor frecuencia tendremos que realizar la biopsia hepática diagnóstica.

### **Tratamiento**

Se indica tratamiento cuando el paciente tiene una HCH demostrada y con ferritina elevada ( $\geq 300$  ng/L en hombres y  $\geq 200$  ng/L en mujeres) y de la saturación de hierro ( $\geq 45\%$ ). El tratamiento de la HCH incluye la depleción del exceso de hierro mediante sangrías periódicas y el tratamiento de las complicaciones de la cirrosis y diabetes mellitus. Las restricciones de la dieta tienen poco impacto, pero se recomienda una dieta pobre en cereales, sin suplementos vitamínicos ricos en hierro y una ingesta moderada de alcohol.

### **Depleción de hierro**

Mediante sangrías periódicas (inicialmente 450-500 ml de sangre total cada 2-3 semanas, lo cual equivale a la eliminación de 225-250 mg de hierro por sesión). Se requieren habitualmente 1 a 3 años de terapia para depletar los 20-50 g de hierro acumulados desde el nacimiento. Controlar hemoglobina cada 4-8 semanas (acercándose a 11 g/dL) para no excederse y someter al enfermo a molestias derivadas de

una anemia excesiva. Es razonable medir la ferritina y la saturación de transferrina cada 2-3 meses para evaluar y predecir el tratamiento restante. Cada 500 cc de sangre removida se asocia a una disminución de la ferritina de aproximadamente 30 ng/ml.

Una vez que la ferritina y la saturación de hierro descienden por debajo de 50 ng/ml y 50% respectivamente, se ha logrado remover el exceso de hierro. En ese momento se inicia tratamiento de mantención de por vida, con sangrías de 450-500 ml cada 2-4 meses, para mantener rangos de ferritina entre 50-100 ng/ml, pues de lo contrario se va produciendo una reacumulación de hierro progresiva. Este tratamiento normaliza las alteraciones bioquímicas de los pacientes con HCH y logra mejorar algunos síntomas y su expectativa de vida.

El uso de quelantes de hierro (desferroxamina iv: 20-50 mg/kg/día o 2 g en infusión continua de 12 h, 3 veces a la semana) son de poca utilidad pues sólo logran remover cantidades limitadas de hierro (10-20 mg/día), al aumentar su excreción urinaria. Su uso está limitado a pacientes con anemia o miocardiopatía grave que no toleran sangrías.

### *Tratamiento de las complicaciones de la cirrosis*

Evaluación periódica (cada 6-12 meses) con ecotomografía abdominal para la pesquisa precoz del hepatocarcinoma. Se deben tratar y prevenir las complicaciones de la hipertensión portal y en casos de insuficiencia hepática avanzada deberá considerarse el TH, que no resuelve patología de base y debe continuarse las flebotomías.

### *Detección de pacientes "asintomáticos"*

Debe siempre estudiarse a familiares de primer grado (padres, hermanos e hijos) de pacientes con HCH ya sea con evaluación de sobrecarga de hierro (saturación de transferrina/ferritina) y/o estudio genético si el caso índice tiene alguna de las mutaciones del gen HFE. Si la ferritina es normal deberá reevaluarse periódicamente, y si es alta deberá iniciarse tratamiento con sangrías periódicas.

Los estudios masivos de "screening" de mutaciones HFE de la población sana no se recomiendan, pues no son costo beneficio.

## **Enfermedad de Wilson (EW)**

### ***Definición y Epidemiología***

Enfermedad autosómica recesiva caracterizada por el depósito excesivo de cobre principalmente en hígado, cerebro, riñones, córneas y huesos. Esta sobrecarga se debe a una reducción de la excreción biliar de cobre. La prevalencia de homocigotos con EW oscila entre 1-3/100.000, siendo más frecuente en grupos con mayores tasas de relaciones de consanguinidad (China, Japón y Cerdeña, donde la prevalencia puede ser 10 veces más alta). La frecuencia de portación de heterocigotos es cercana a 1/100. Costa Rica presenta la incidencia más alta del mundo (4,9/100.000 habitantes).

### ***Etiología y fisiopatogenia***

El cobre es un metal esencial, cofactor necesario para el funcionamiento de varias enzimas. El contenido corporal total de cobre es de 50-100 mg, siendo el hígado el

órgano con mayor concentración, seguido del cerebro, corazón y riñones. El cobre de la dieta es absorbido en el estómago e intestino delgado, y es transportado a través de la circulación portal al hígado, acoplado a albúmina, histidina y transcupreína. Los hepatocitos captan ávidamente el cobre y la proteína chaperona ATOX1 lo dirige hacia sus objetivos (almacenamiento unido a metalotioneina y excreción regulada por ATP7B a nivel del canalículo biliar).

En la EW existe una reducción en la excreción biliar de cobre debida a mutaciones en el gen ATP7B ubicado en el cromosoma 13q14, el cual codifica una proteína ATPasa transportadora de cobre (WDP) que lo moviliza del hepatocito hacia la bilis y permite su incorporación a la ceruloplasmina (alfa-2-globulina plasmática sintetizada en el hígado compuesta por 6 átomos de cobre por molécula). La ceruloplasmina se libera a la sangre, transportando el 90% del cobre presente en plasma y aporta cobre a los órganos periféricos como el riñón o el cerebro.

Se han descrito más de 500 mutaciones en el gen ATP7B en EW y la mayoría son heterocigotos compuestos, implicando al menos dos mutaciones para tener la enfermedad (poca penetrancia). En Europa y EEUU predominan dos mutaciones puntuales del gen ATP7B (la H1069Q y la G1267A); que juntas explican el 38% de los casos de EW y en España la mutación M645R (55% de los casos con EW).

La ausencia de la proteína WDP en la EW, conlleva la acumulación patológica de cobre intracelular que sería particularmente hepatotóxico, determinando la formación de radicales libres y la oxidación de lípidos y proteínas. La pobre o nula incorporación de cobre a la ceruloplasmina produce una disminución de los niveles plasmáticos de ceruloplasmina. El depósito patológico de cobre en el hígado se asocia a hepatomegalia y a esteatosis, llevando en etapas más tardías a fibrosis periportal y finalmente en puente.

### ***Clínica***

La EW puede presentarse sintomáticamente a cualquier edad, siendo más frecuente entre los 5 y 35 años. Las manifestaciones de la EW varían, pero suelen ser hepáticas (90%) en las primeras dos décadas de vida, y luego neurológicas/psiquiátricas a edad mayor (Tabla 2). La mayoría de los casos pediátricos al diagnóstico, son oligosintomáticos, aunque en casos excepcionales puede existir ictericia, hepatoesplenomegalia, ascitis, cirrosis o incluso presentarse como una falla hepática fulminante (5% de los casos) (Figura 2). La enfermedad hepática, habitualmente, precede en 5-10 años a las manifestaciones neurológicas. De los pacientes con presentación neuropsiquiátrica la mitad sufre de una enfermedad hepática clínicamente detectable.

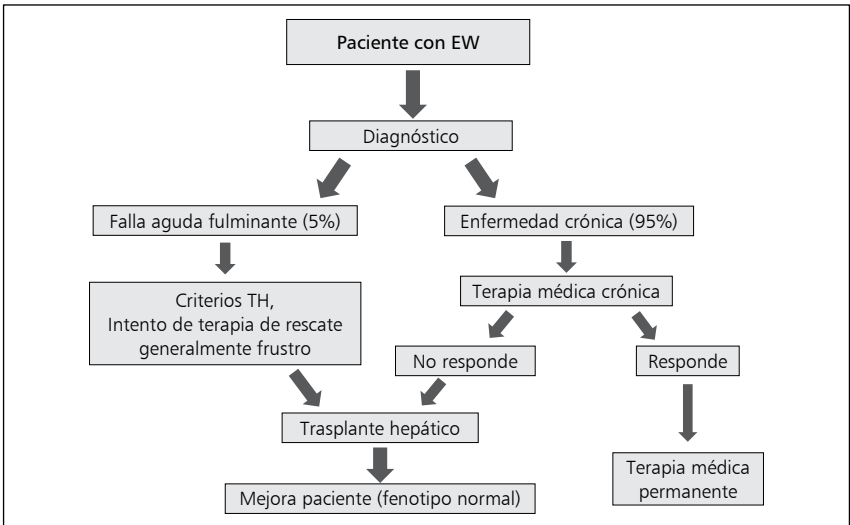
En la mayoría de los enfermos con presentación neurológica (> 90%), presentan el clásico anillo de Kayser-Fleischer corneal (KF), debido al depósito patológico de cobre en la membrana de Descemet. En los pacientes que debutan con manifestaciones exclusivamente hepáticas, 50-80% presentan este anillo.

La artropatía de la EW corresponde a un fenómeno degenerativo que semeja una osteoartritis prematura y que puede observarse en 20-50% de los pacientes con EW que tengan más de 20 años de edad.

La forma variable de presentación hace que el diagnóstico sea difícil y muchas veces tardío.

**Tabla 2. Formas de presentación de la enfermedad de Wilson**

Órgano o sistema	Características clínicas
• Hígado	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacientes asintomáticos con alteraciones de laboratorio hepático leves</li> <li>• Hepatitis aguda o cirrosis y sus complicaciones</li> <li>• Falla hepática aguda (5% casos)</li> </ul>
• Neurológico o psiquiátrico	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Durante la segunda década de vida:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Alteraciones conductuales (impulsividad, exhibicionismo), trastornos del ánimo (depresión), psicosis.</li> <li>- Tremor de reposo o de acción (50% casos jóvenes/adultos)</li> <li>- Hipomimia, rigidez, atetosis, distonias (cervical, craneal o generalizadas), disartria, disfagia</li> <li>- Descoordinación motora, ataxia cerebelosa</li> </ul> </li> </ul>
• Hematológico	• Anemia hemolítica aguda Coombs negativo (10-15% casos)
• Renal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tubulopatía renal (síndrome de Fanconi, aminoaciduria, acidosis tubular renal)</li> <li>• Nefrolitiasis, nefrocalcinosis, hipercalcemia</li> <li>• Proteinuria mínima, hematuria microscópica</li> </ul>
• Piel	• Hiperpigmentación
• Cardiovascular	• Arritmias, miocardiopatía
• Ginecológico	• Amenorrea primaria o secundaria, abortos espontáneos repetidos e inexplicados
• Esquelético	• Osteoporosis, osteoartritis, condrocalcinosis, poliartritis juveniles, fracturas recurrentes y luxaciones
• Ocular	• Anillos de Kayser-Fleischer, cataratas en girasol
• Otras	• Pancreatitis, hipoparatiroidismo



**Figura 2.** Algoritmo manejo del paciente con EW según forma de presentación.

### **Diagnóstico**

La sospecha clínica por síntomas/signos o antecedentes familiares es la clave para el diagnóstico. Luego sigue la confirmación diagnóstica mediante exámenes de laboratorio. En general, frente a todo adolescente o joven con enfermedad hepática de etiología no aclarada y, especialmente si se asocia a alguna manifestación neurológica o psiquiátrica, debe plantearse el diagnóstico de EW.

El examen oftalmológico cuidadoso buscando el anillo de KF es obligatorio y debe ser realizado con lámpara ranurada. Su presencia en un paciente joven o adolescente con una enfermedad hepática de etiología no aclarada, plantea el diagnóstico de EW como primera posibilidad.

Las transaminasas están levemente elevadas, y la ALT es considerablemente menor que la AST (refleja el daño mitocondrial de los hepatocitos).

Un diagnóstico confirmatorio bioquímico de EW se plantea al encontrar dos de los siguientes 3 hallazgos: a) Ceruloplasmina plasmática baja ( $< 20$  mg/dl), presente en 85-90% de los pacientes con EW. Falsos negativos se pueden ver en casos de EW que cursan con una infección, embarazo o uso de estrógenos pues determina una elevación de la ceruloplasmina como proteína de fase aguda. En la EW con ceruloplasmina baja, la cupremia también es baja ( $< 20$   $\mu$ g/dL). Sin embargo, la cupremia puede elevarse como resultado de la liberación de cobre libre por el hígado dañado. [Ceruloplasmina normal: 20-50 mg/dL; cupremia normal: 80-120  $\mu$ g/dL]; b) Cobre urinario elevado ( $> 100$   $\mu$ g /24 h o  $> 1,6$   $\mu$ mol/24 h). Hallazgo presente en 65% de los casos sintomáticos de EW. El cobre urinario aumenta excesivamente ( $> 25$   $\mu$ mol [ $> 1.600$   $\mu$ g]/24 h) tras la administración de Penicilamina (500 mg oral c/12 h por 2 veces). Este hallazgo está presente en 90% de los casos de EW, y permite diferenciar a estos pacientes de otros con hepatopatías crónicas que pueden presentar ceruloplasmina baja. [Excreción urinaria normal de cobre:  $< 40$   $\mu$ g/24 h]; c) Cobre hepático elevado ( $> 250$   $\mu$ g/g peso seco en la biopsia hepática). [Cobre hepático normal: 15-55  $\mu$ g/g].

El diagnóstico también se puede confirmar mediante biología molecular (detección de mutaciones típicas de la EW o identidad de haplotipo). El sistema de puntuación de Leipzig es un score útil en el diagnóstico de EW, y la presencia de 4 o más puntos permite el diagnóstico definitivo. Las mutaciones del gen ATP7B pueden ocurrir en cualquiera de sus 21 exones, lo cual hace la identificación de los defectos genéticos particularmente compleja y de alto costo y aún no disponible en Chile. En casos difíciles es necesaria la secuenciación de DNA del gen ATP7B buscando mutaciones.

El cobre sérico total (normal: 80-120 mg/dL) corresponde a la suma del cobre transportado por ceruloplasmina (90%) y el cobre plasmático no ligado a la ceruloplasmina (10%). La cantidad de cobre unido a ceruloplasmina (en  $\mu$ g/L) puede estimarse al multiplicar la concentración de ceruloplasmina (en mg/dL) por 3,15. La concentración de “cobre libre plasmático” (no ligado a ceruloplasmina) se ha propuesto como un test diagnóstico en EW. El “cobre libre plasmático” (estimado como: cupremia total en  $\mu$ g/dL - 3,15 x ceruloplasmina en mg/dL) normalmente es menor de 10  $\mu$ g/dL. En pacientes con EW el “cobre libre plasmático” es típicamente mayor de 25  $\mu$ g/dL.

La RMN de cerebro puede ser de utilidad al demostrar alteraciones del putamen y ganglios basales sugerentes de depósito de metales.



La biopsia hepática en etapas precoces, muestra grasa micro y macrovesicular y vacuolas de glicógeno en el núcleo de hepatocitos periportales. Puede existir hialina de Mallory, lipofucsina, fibrosis periportal e infiltrados inflamatorios. El cobre en exceso puede ser demostrado por tinción de rodamina, orceína o ácido rubeánico distribuido en el citoplasma de los hepatocitos.

### **Tratamiento**

La EW es una enfermedad progresiva sin tratamiento, pudiendo dar lugar a cirrosis hepática y/o lesiones neurológicas severas e irreversibles. La terapia va encaminada a dos objetivos: a) Reducir el depósito acumulado de cobre tisular: mediante el uso de quelantes de cobre como la Penicilamina y la Trientina y b) Prevenir la acumulación futura de cobre: mediante dieta pobre en cobre (evitar cacao, vísceras, mariscos, setas, chocolates y brócoli) y con inhibidores de la absorción de cobre (sales de Zinc y tetratiomolibdato) (Tabla 3).

El tratamiento farmacológico tiene por finalidad prevenir o revertir el efecto citotóxico del cobre mediante la inhibición de su absorción, estimulación de quelantes endógenos y promoviendo la excreción de cobre por la orina o bilis. La recuperación de las alteraciones neurológicas o hepáticas puede demorar varios meses.

La penicilamina se considera la droga de elección en las formas hepáticas para depletar más rápidamente al paciente del exceso de cobre (puede lograr excreciones urinarias de cobre mayores de 2 mg/día). Sin embargo, en los pacientes con síntomas de predominio neurológicos, puede empeorar inicialmente los síntomas, por lo cual su uso debe ser muy cuidadoso. Las dosis se ajustan de acuerdo a la respuesta clínica y bioquímica. La monitorización de la eficacia del tratamiento con penicilamina se realiza mediante evaluación de cobre urinario que debe permanecer en el rango de 200-500 µg/24 h. Después de 1-3 años de esta terapia y frente a la mejoría clínica es posible reducir la dosis a 750 mg/día que se mantendrá de por vida con o sin sales de zinc o cambiar a terapia de mantención con sales de zinc de menor costo y menos efectos colaterales. El tratamiento debe mantenerse durante el embarazo, debido al riesgo de falla hepática aguda si se suspende el medicamento.

Frente a pacientes asintomáticos o en fase de mantenimiento de terapia se prefieren las sales de zinc, pues son de menor costo y con escasos efectos colaterales (Tabla 3).

El tratamiento sintomático de la distonía y síntomas parkinsonianos incluye el uso de anticolinérgicos, baclofeno, levodopa y agonistas GABA (clonazepam). En algunos casos de distonías severas de extremidades se ha usado inyecciones con toxina botulínica. Las alteraciones psiquiátricas se manejan con neurolepticos y la encefalopatía con lactulosa, rifaximina y evitar excesos de proteínas en la dieta.

### **Situaciones especiales**

#### **a) Falla hepática por EW**

La EW es la etiología que explica el 5% de los pacientes con falla hepática fulminante referidos a TH, siendo más frecuente en mujeres que en hombres (4:1). El pronóstico global de estos pacientes, sin trasplante, es muy pobre (< 5% sobrevivida

Tabla 3. Tratamiento médico de la enfermedad de Wilson (EW)

Agentes	Tipo	Mecanismo	Indicación Ventajas/Desventajas	Efectos colaterales	Dosis
Quelantes de Cobre	Penicilamina	Aumenta eliminación urinaria de cobre Buena absorción intestinal Excreción urinaria (80%)	Muy efectivo en disminuir exceso de cobre De elección en formas hepáticas de EW Cautela en formas neurológicas de EW	Frecuentes (30% casos): deterioro neurológico (20-30%), riesgo fetal, rash cutáneo, fiebre, eosinofilia, aftas, linfadenopatías, proteinuria, citopenias, arralgias	- Niños: 20 mg /kg/día oral (máximo 1 g/día) administrado en 2-3 dosis, alejado de comidas - Adultos: 750-2.000 mg /día en 2-4 dosis, 1-2 h antes de comidas Administrar junto a piridoxina 25 mg/día
	Trientina	Aumenta eliminación urinaria de cobre y disminuye su absorción intestinal	Efectiva Bien tolerada Alto costo	Pocos efectos colaterales: Nefritis lúpica, anemia sideroblástica, deterioro neurológico ocasional, teratogénico, dispepsia, mialgias	- Niños: 20 mg /kg/día (máximo 1,5 g/día) en 2-3 dosis, alejado de comidas - Adultos: 750-1,5 g/día, en 2-3 dosis, alejado de alimentos
Disminuyen absorción de cobre	Sales de Zinc (acetato, sulfato, gluconato)	Inducción de metalotioneina en enterocitos, inhibiendo la absorción intestinal de cobre	Bien tolerada Segura en terapia de mantenimiento a largo plazo o coadyuvante en etapa inicial junto a quelantes	Sin efectos colaterales, salvo ocasionalmente: dispepsia, sabor desagradable, alteración de pruebas hepáticas, cefalea, y elevación de lipasa. Respuesta es lenta	- Niños: < 50 kilos: 75 mg/día de zinc elemental en 3 dosis diarias, 30 minutos precomidas - Adultos: 150 mg/día de zinc elemental en 3 dosis diarias, 30 minutos precomidas
	Tetramiomolibdato	Formación de complejos con cobre y proteínas, e inhibe la absorción de cobre intestinal	Rápida respuesta Bien tolerado No hay experiencia a largo plazo No disponible en muchos países	Efectos colaterales poco frecuentes: depresión medular, hepatotoxicidad, disfunción neurológica	20 mg x 6 veces al día (3 veces con las comidas, y 3 veces en ayunas), por 8 semanas y luego zinc

espontánea) lo cual hace particularmente relevante su diagnóstico oportuno para plantear el TH (Figura 2). Habitualmente las transaminasas están elevadas en forma moderada (AST > ALT), con fosfatasa alcalinas muy reducidas y la relación de fosfatasa alcalina/bilirrubina total tiene valor pronóstico en casos de hepatitis fulminante, asociándose a mal pronóstico cuando es menor de 2 (especialmente en adultos jóvenes). Generalmente existe anemia (hemólisis Coombs negativo) e ictericia importante. La ceruloplasmina puede estar elevada (como proteína de fase aguda) o disminuida por alteración de la síntesis proteica hepática o hemodilución. La cupremia puede estar elevada por necrosis hepática y la biopsia hepática es de riesgo por la coagulopatía, por ende, el elemento diagnóstico más importante es la cupruria de 24 h que debe preceder a la cupruria post-penicilamina.

El “puntaje pronóstico de EW agudo del Kings College” modificado por Dhawan que considera las variables bilirrubina, AST, INR, recuento de blancos y albúmina, ha sido de utilidad en el manejo de la hepatitis fulminante por EW (Tabla 4). Este puntaje asigna entre 1 y 4 puntos a cada variable y un puntaje mayor o igual a 11 se asocia a muerte con un valor predictivo positivo de 92% (sensibilidad de 93% y especificidad de 98%), por lo que en estos casos se debe indicar de inmediato el TH. En los niños, todos aquellos con un puntaje > 11 fallecían sin TH.

El manejo inicial en estos pacientes es de soporte, uso de quelantes (penicilamina y zinc), N-acetilcisteína (que mantiene niveles de glutatión y es quelante de cobre), identificación de aquellos casos graves (Tabla 2) y eventualmente ultrafiltración en espera de la posibilidad de un TH.

### **b) Trasplante hepático**

La corrección del defecto metabólico en la EW sólo es posible mediante el TH, tratamiento de elección en pacientes con hepatitis fulminante por EW y en aquellos con insuficiencia hepática avanzada refractaria a tratamientos farmacológicos. En pacientes con disfunción neurológica o psiquiátrica severa, el TH es polémico, pues sólo en algunos casos se ha observado una cierta mejoría clínica neurológica.

**Tabla 4. Nuevo índice para predecir mortalidad en hepatitis fulminante por enfermedad de Wilson (Criterios Nazer, modificados por Dhawan)**

Puntos	Bilirrubina sérica total (mg/dL)	INR	AST (UI/L)	Rcto Bl (x uL)	Albúmina (g/dL)
0	0-5,85	0-1,29	1-100	0-6.700	≥ 4,5
1	5,86-8,77	1,3-1,6	101-150	6.800-8.300	3,4-4,4
2	8,78-11,69	1,7-1,9	151-300	8.400-10.300	2,5-3,3
3	11,7-17,5	2-2,4	301-400	10.400-15.300	2,1-2,4
4	≥ 17,55	≥ 2,5	≥ 401	>15.400	≤ 2

AST: Aspartato aminotransferasa; INR: international normalized ratio; Rcto Bl: Recuento glóbulos blancos. Se suman puntos. Una puntuación ≥ 11 se asocia a alta posibilidad de muerte sin un TH.

**c) Detección de pacientes asintomáticos**

Debe estudiarse a todo familiar de primer grado del caso índice con EW demostrada, especialmente a menores de 40 años (padres, hermanos e hijos). Se realiza estudio inicial con ceruloplasmina plasmática, evaluación por oftalmólogo en búsqueda de anillos de KF y cupruria de 24 h. Desafortunadamente alrededor de 15-20% de los portadores heterocigotos pueden tener ceruloplasmina baja, y por ello si la ceruloplasmina es menor de 20 mg/dL, deberá realizarse probablemente biopsia hepática o estudio genético para diferenciar homocigotos (que requieren tratamiento ya mencionado) de los heterocigotos que no requieren tratamiento.

**Referencias**

1. Quist R, Baker A, Dhanwan A, Bass N. Metabolic diseases of the liver. In O'Grady J, Lake J, Howdle P, Eds. *Comprehensive Clinical Hepatology*. London: Mosby 1ª Ed. 2000, págs 1-14.
2. Zapata R, Ríos G. Enfermedades metabólicas del Hígado. En *Tratado de Pediatría*. Cruz M. Ed. Drs. M. Moro, S. Málaga, L. Madero. Asociación Española de Pediatría (AEP). Ed Médica Panamericana. Madrid. 11ª Ed. 2014, págs 1497-506.
3. Nelson D, Teckman J, DiBisceglie A, Brenner D. Diagnosis and management of patients with alpha-1-antitrypsin deficiency. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 575-80.
4. de Serres F, Blanco I. Role of Alpha-1 antitrypsin in human health and disease. *J Intern Med* 2014; 276: 311-35.
5. Zoller H, Henninger B. Pathogenesis, diagnosis and treatment of hemochromatosis. *Dig Dis* 2016; 34: 364-73.
6. Bacon B, Adams P, Kowdley K, et al. Diagnosis and management of hemochromatosis: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2011; 54: 328-43.
7. Wohlk N, Zapata R, Acuña M, et al. HFE gene mutations in Chile. *Ann Intern Med* 2003; 139: 708-9.
8. Crawford D. Hereditary hemochromatosis types 1,2 and 3. *Clin Liv Dis* 2014; 3: 96-7.
9. Schilsky M. Wilson Disease: Clinical manifestations, diagnosis and treatment. *Clin Liv Dis* 2014; 3: 104-7.
10. EASL Clinical practice guidelines: Wilson's disease. *J Hepatol* 2012; 56: 671-85.

---

# FALLA HEPÁTICA AGUDA

---

*Dra. Blanca Norero Muñoz*

## Definición

La falla hepática aguda (FHA) se caracteriza por coagulación alterada ( $\text{INR} \geq 1,5$ ) asociada a encefalopatía de cualquier grado en un paciente sin diagnóstico previo de cirrosis y con una enfermedad de menos de 26 semanas de duración. Se incluyen en esta definición pacientes con hepatopatías crónicas, cuando el diagnóstico tenga menos de 26 semanas de duración (ej. enfermedad de Wilson, reactivación de hepatitis B en un portador o sobreinfección por agente Delta).

La FHA suele afectar a individuos jóvenes y aunque tiene una baja prevalencia conlleva una alta morbimortalidad. En Reino Unido se calcula de 1 a 8 casos x millón de habitantes. Sin trasplante hepático (TH) la mortalidad es cercana al 85% (cifra en disminución por los avances en medicina intensiva y aumento de etiologías con mejor pronóstico, como el acetaminofeno). Actualmente (incluyendo aquellos con y sin TH) la supervivencia a un año se acerca al 65%. En la actualidad el TH sigue siendo el único tratamiento definitivo para estos pacientes.

## Etiología

Dentro del diagnóstico de FHA existen varias etiologías con diversas presentaciones y pronósticos. Una de las clasificaciones más utilizadas es la expuesta en la Tabla 1. Aunque popular, esta clasificación no tiene valor pronóstico distinto al propio de la etiología. Por esto una vez establecido el diagnóstico de FHA es importante intentar reconocer precozmente la causa para establecer pronóstico y eventuales terapias específicas. Las causas principales se resumen en la Tabla 2.

### *Hepatitis virales*

La hepatitis viral aguda es una causa frecuente de FHA. La hepatitis por virus A se presenta como FHA sólo en 0,35% de los casos. Sin embargo, dada la elevada incidencia de la infección por este virus en países en desarrollo, esta etiología es una de las predominantes en ellos, incluyendo Chile. La hepatitis E también es causa de FHA, en Chile no existen casos reportados. Está descrito un curso más agresivo en embarazadas. Para la FHA por virus A/E no existe tratamiento específico.

En el caso de la hepatitis aguda por hepatitis B que cursa con FHA se acepta actualmente el uso de antivirales (lamivudina, entecavir o tenofovir).

La infección aguda por el virus de la hepatitis C ha sido descrita como causa de hepatitis fulminante, pero este tipo de presentación es excepcional.

El virus *Herpes* rara vez causa FHA. Los pacientes en mayor riesgo son los inmunosuprimidos y las embarazadas en su tercer trimestre. Sólo 50% presentan lesiones cutáneas y muchas veces no desarrollan ictericia. El tratamiento es con aciclovir iv (15-30 mg/kg/d por 7 días).

**Tabla 1. Características de la falla hepática aguda según presentación**

	Hiperaguda	Aguda	Subaguda
Pronóstico	Moderado	Malo	Malo
Encefalopatía	Sí	Sí	Sí
Tiempo ictericia-encefalopatía (semana)	$\leq 1$	$> 1 y \leq 4$	$> 4 y \leq 12$
Edema cerebral	Frecuente	Frecuente	Infrecuente
Tiempo de protrombina	Prolongado	Prolongado	Menos prolongado
Bilirrubina	Menos elevada	Elevada	Elevada

**Tabla 2. Causas de falla hepática aguda (lista parcial)**

<b>Hepatitis viral</b> Virus de Hepatitis A, B, C, D, E, <i>Herpes simplex</i> , Epstein-Barr, Citomegalovirus, <i>Herpesvirus 6</i> , <i>Influenzae</i> tipo B, virus de fiebres hemorrágicas (Lassa, Ebola, Marburg)
<b>Drogas</b> Paracetamol (accidental o intento suicida), antibióticos (isoniazida, nitrofurantoína, tetraciclina, ciprofloxacino, eritromicina, amoxicilina-ácido clavulánico), ácido valproico, lovastatina, fenitoína, tricíclicos, halotano, oro, flutamida, antabuz, ciclofosfamida, éxtasis, loratadina, propiltiouracilo, diclofenaco, sulfas, amiodarona, etc.
<b>Toxinas</b> <i>Amanita phalloides</i> , solventes orgánicos, hierbas medicinales (ginseng, valeriana, etc.), toxinas bacterianas ( <i>Bacillus cereus</i> , cianobacterias)
<b>Misceláneas</b> Hígado graso agudo del embarazo, síndrome HELLP, hepatitis autoinmune, Budd-Chiari, trombosis portal, insuficiencia cardíaca derecha, isquemia, leucemia, linfoma, metástasis, malaria, tuberculosis, síndrome de Reye, enfermedad de Wilson
<b>Indeterminadas o criptogénicas</b>

## Drogas

Es la segunda etiología más frecuente de FHA. La sobredosis de acetaminofeno, la mayoría de las veces con fines suicidas, es la causa más frecuente de FHA en el Reino Unido y está aumentando en otros países, incluyendo Chile. La toxicidad hepática es dosis dependiente y aumenta en presencia de consumo de alcohol, ayuno y drogas concomitantes que estimulan el sistema del citocromo P. La dosis de riesgo es 7,5 g en adultos y 150 mg/kg en niños. Para determinar la probabilidad de toxicidad por acetaminofeno se utiliza el nomograma de Rumack-Matthew, que considera el nivel plasmático y el tiempo desde la ingestión (Figura 1). El antídoto es la N-acetilcisteína (NAC), el modo de empleo se detalla más adelante. En enfermos que presentan FHA y se sospecha esta etiología (niveles altos de aminotransferasas con bilirrubina baja y sin hipotensión), el inicio de tratamiento con NAC es mandatorio (sin esperar niveles plasmáticos).

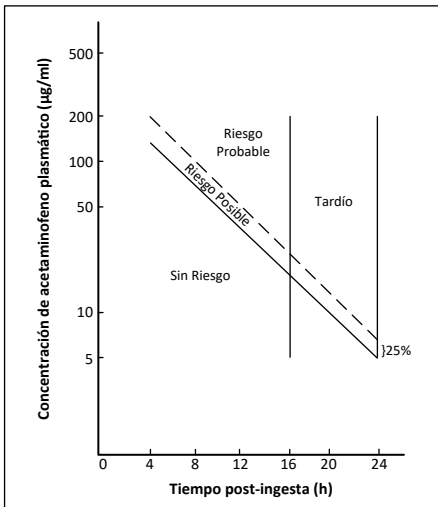
El empleo de drogas eufemísticamente llamadas “recreativas” es una causa emergente de FHA. Entre las drogas descritas recientemente se cuenta un derivado anfetamínico de producción clandestina llamado “éxtasis”.

### Hongos

El consumo de hongos silvestres del tipo *Amanita* también produce FHA. Existen casos reportados en diversos países, incluyendo Chile. La toxicidad hepática es secundaria a la acción de amatoxinas que actúan inhibiendo la síntesis de proteínas en el hígado a través de la inactivación irreversible de la RNA topoisomerasa II. La presentación es característica, con aparición de síntomas gastrointestinales (diarrea acuosa y dolor abdominal) 24 h después de la ingestión de los hongos. Luego de 4 a 8 días en que el paciente está asintomático, se hacen evidentes los síntomas de insuficiencia hepática. La educación de la población, desaconsejando el consumo de hongos silvestres, es esencial para prevenir esta forma de FHA. Existen dos antídotos: la penicilina G y la silimarina. Tradicionalmente la FHA por hongos es de mal pronóstico y el único tratamiento efectivo suele ser el TH. Hoy gracias a las mejoras en el tratamiento y manejo de soporte se han reportado casos de recuperación sin TH.

### Hepatitis autoinmune

La FHA es la presentación más severa de la hepatitis autoinmune. Para su diagnóstico es necesario medir anticuerpos y niveles de inmunoglobulina G. Si la sospecha existe y los anticuerpos son negativos está recomendado tomar biopsia (generalmente por vía transyugular) para efectuar el diagnóstico. En paciente con FHA inicial, sin falla orgánica múltiple, se puede plantear tratar con prednisona 60 mg/día, aunque no existe evidencia que respalde la utilidad de los esteroides en la FHA. La espera de respuesta a tratamiento no debería retrasar la indicación de TH.



**Figura 1.** Nomograma de Rumack-Matthew para determinar el riesgo de daño hepático después de una sobredosis de paracetamol.

### **Enfermedad de Wilson (EW)**

Si bien es una enfermedad poco frecuente se debe sospechar en casos de FHA con bilirrubina muy elevada (generalmente sobre 20 mg/dL) asociado a FA (fosfatasas alcalinas) muy bajas. La relación FA (IU/L): Bilirrubina (mg/dL) total menor de 2 es un test bastante sensible para plantear el diagnóstico en este escenario. No existe tratamiento específico para esta enfermedad que se presenta como FHA (no se recomienda la penicilamina), aparte del tratamiento de soporte y el TH cuando éste es necesario.

Otras etiologías menos frecuentes se describen en la Tabla 2 y no se discutirán en detalle en esta revisión. Debe señalarse que en una proporción importante de los casos la etiología permanece indeterminada.

### **Evaluación inicial**

Una vez hecho el diagnóstico de FHA el paciente debe hospitalizarse en una unidad de paciente crítico para tener una evaluación continua del grado de encefalopatía, ya que su progresión guía el manejo a seguir. Debe tenerse presente que en ocasiones la encefalopatía puede progresar rápidamente (horas) hacia el coma.

Al examen físico se debe buscar la presencia de estigmas de cirrosis, así como también hallazgos que puedan orientar a etiologías específicas, como el anillo de Kayser-Fleisher (evaluación debe ser hecha con lámpara de hendidura), la anemia hemolítica con Coombs negativo en la EW y la presencia de un embarazo en etiologías asociadas con esta condición.

El estado de conciencia, debe ser descrito detalladamente y clasificarse dentro de las etapas de encefalopatía hepática (Tabla 3). El examen mental debe hacerse cada 4-6 h. Deben buscarse en forma dirigida los signos clínicos de hipertensión endocraneana (HEC) (Tabla 4).

**Tabla 3. Etapas de la encefalopatía hepática**

Grado	Síntomas clínicos	Asterixis	EEG	Sobrevida
I	Bradipsíquico	Leve	Normal	70%
II	Conducta inapropiada (Confusión, euforia) o somnolencia. Mantiene control de esfínteres	Presente, fácil de obtener	Anormal: lentitud generalizada	60%
III	Somnolencia permanente, lenguaje incoherente	Presente si el paciente coopera	Siempre alterado	40%
IV	Coma	Ausente	Siempre alterado	20%

**Tabla 4. Signos clínicos de hipertensión endocraneana**

1	Hipertensión sistólica
2	Bradycardia
3	Tono muscular aumentado, opistótonos, posturas de descerebración
4	Anomalías pupilares (respuesta lenta o ausente a la luz)
5	Patrones respiratorios de tronco, apnea



La palpación hepática corrientemente revela un hígado pequeño, lo que es frecuente en FHA y no significa cirrosis. La percusión de una matidez hepática muy disminuida puede constituir un signo ominoso. Se encuentra ascitis hasta en 60% de los pacientes.

Se debe tomar una historia completa y detallada del uso de medicamentos.

El estudio inicial debería incluir una evaluación de la magnitud del daño y estar dirigido hacia la búsqueda de etiologías (Tabla 5).

La biopsia hepática, si bien aporta información pronóstica, etiológica y sobre la presencia de daño hepático previo, habitualmente está contraindicada por la coagulopatía. En ciertos casos está recomendada para establecer el diagnóstico: sospecha de hepatitis autoinmune con anticuerpos negativos, enfermedad hepática infiltrativa, linfoma y hepatitis por *Herpes*. Generalmente se realiza por vía transyugular dada la alteración de la coagulación.

Las decisiones a considerar en esta etapa incluyen:

- 1) Derivación precoz a un centro donde se disponga de TH a todo paciente con FHA.
- 2) Enlistar para TH según los criterios que se detallan más adelante.

**Tabla 5. Estudio inicial en el estudio de FHA**

Protrombina/INR
Pruebas hepáticas
Creatinina/BUN/Electrolitos
Glicemia
Calcio
Magnesio
Fósforo
Gases arteriales
Lactato arterial
Hemograma
Grupo sanguíneo
Serología viral Anti-VHA IgM, HBsAg, anti-HBc IgM, anti-VHE IgM*, HSV1 ( <i>Herpes simplex</i> ) IgM, VVZ ( <i>Varicela zoster</i> )
Amonio arterial
Anticuerpos Anti-nucleares (ANA), Anti-músculo liso (ASMA), Anti-mitocondriales (AMA) y niveles de inmunoglobulinas
Niveles de acetaminofeno
Determinación de drogas de abuso
Niveles de ceruloplasmina <sup>§</sup>
Doppler de eje portal y venas suprahepáticas
Test embarazo (mujeres)

\*Especialmente en embarazadas. <sup>§</sup>En caso de sospecha de EW. Recordar que puede estar disminuida en 50% de FHA por otras causas y en 15% de FHA por EW el valor es normal.

El traslado del enfermo a un centro en que se disponga de TH siempre implica un riesgo de deterioro, particularmente en enfermos con edema cerebral. Por esto se insiste en la importancia de la precocidad del diagnóstico y de su derivación temprana. Un INR > 1,5 en pacientes sin encefalopatía debiera alertar al médico para realizar las consultas en un centro terciario. El traslado debe incluir atención a ciertos detalles como presencia de buenas vías venosas y aporte continuo de glucosa iv. Debe considerarse la intubación antes del traslado en pacientes con deterioro neurológico rápido.

## Soporte general

Desde un punto de vista práctico, debe tenerse presente que la FHA toma frecuentemente el curso de una falla multiorgánica. Por lo tanto, en la mayoría de los casos, es necesario un estricto monitoreo general que habitualmente sólo es posible conseguir en la Unidad de Cuidados Intensivos. El monitoreo horario de diuresis, una vía venosa central de triple lumen para administración de drogas, el monitoreo de presión venosa central y una línea arterial para obtener muestras de sangre sin punciones repetidas constituyen las medidas básicas en este sentido. Todas las medidas de soporte descritas permiten preservar las funciones vitales hasta que el hígado en falla se regenere o esté disponible un órgano para TH.

En circunstancias específicas se emplean antidotos. Es así como después de una sobredosis de acetaminofeno el empleo de la NAC es de elección. Esta sustancia puede usarse por vía oral o iv. La dosis iv es de 150 mg/kg (en dextrosa 5%) en 15 minutos, luego en infusión continua (12,5 mg/kg/h por 4 h, luego 6,25 mg/kg/h por 16 h). La dosis oral es de 140 mg/kg inicial (oral o sonda nasogástrica diluido al 5%), seguido por 70 mg/kg cada 4 h por 17 dosis. Existe evidencia que el uso de NAC en pacientes con FHA en fase inicial (encefalopatía grado I y II), sin evidencia de ingesta de acetaminofeno, también podría tener beneficio sobre la sobrevida libre de TH. Esto fue corroborado en un estudio multicéntrico prospectivo publicado recientemente. Por lo que su uso se ha expandido a la globalidad de los casos de FHA. En Chile, la única preparación disponible comercialmente es el “*Mucolítico*®”, en presentación de 150 mg por frasco de 10 mL. Se recomienda no suspender el tratamiento con NAC hasta observar franca mejoría clínica o alcanzar otro desenlace (trasplante o muerte). El uso de carbón activado tiene utilidad cuando la ingesta lleva menos de 1 h, pero puede ser beneficioso hasta 3-4 h post ingesta.

En el caso de la ingesta de hongos de tipo *Amanita* el uso precoz de penicilina en dosis altas y de silimarina como antidotos podría ser beneficioso, aunque ello no está demostrado definitivamente.

## Complicaciones: Monitorización y manejo

### 1) Sistema nervioso central

Una de las complicaciones más graves de FHA es el desarrollo de edema cerebral e HEC, por el riesgo de herniación e hipoperfusión cerebral que implican. El monitoreo clínico (Tabla 4) suele ser tardío para detectar la HEC. El amonío arterial

se ha identificado como un buen marcador de HEC en FHA. A concentraciones  $< 75 \mu\text{M}$  el riesgo es muy bajo, valores  $> 100 \mu\text{M}$  al ingreso son un factor de riesgo independiente para EH de alto grado (Tabla 3) y valores  $> 200 \mu\text{M}$  predicen HEC. Cabe destacar que en un trabajo reciente el nivel de amonio al ingreso en pacientes con FHA fue predictor de mortalidad en casos con EH grado 3-4 utilizando un corte de  $120 \mu\text{mol/L}$ . Lactulosa puede indicarse en EH grado I-II, pero no hay evidencia que mejore la mortalidad ni la severidad de la EH.

#### *a) Medidas generales*

Mantener al paciente con una elevación de la cabeza de  $30^\circ$  para favorecer el drenaje venoso cerebral. Se recomienda manejar la agitación (el agente de elección es el propofol) y tratar el dolor con opiáceos (fentanyl es el recomendado en esta situación). Recordar que muchos antieméticos tienen acción sedante a nivel del SNC. Evitar al máximo la estimulación innecesaria, como aspiración de secreciones. El control de la fiebre es beneficioso.

#### *b) Monitoreo de la PIC*

El monitoreo de presión intracraneana (PIC) es una herramienta para el diagnóstico precoz y tratamiento de la HEC en pacientes con EH grave en espera de TH. Generalmente está indicada en pacientes con encefalopatía grado III y IV. Exámenes no invasivos como la tomografía axial computada de cerebro no tienen la sensibilidad suficiente para detectar edema, incluso en pacientes con PIC muy elevadas. Otros métodos (ecografía doppler transcraneal, S-100 beta sérica, enolasa neuronal específica, espectrofotometría) se encuentran en revisión, pero no han sido avalados como métodos confiables para estimar la PIC. Por esto, el monitoreo directo de la PIC es lo indicado, particularmente en los enfermos en ventilación mecánica o que cumplen criterios para TH. Se debe optimizar la coagulación al máximo antes de su instalación (con uso de vitamina K, plasma, crioprecipitados, plaquetas o factor VII recombinante).

El objetivo del monitoreo es asegurar una PIC menor de 20 mmHg y una presión de perfusión cerebral o PPC (presión arterial media-PIC) entre 60-80 mmHg. Una PPC menor de 40 mmHg durante más de dos horas o una PIC mayor de 40 mmHg en forma sostenida, se consideran contraindicaciones para el TH por la alta probabilidad de daño neurológico permanente. En nuestra experiencia la no monitorización de la PIC puede llevar a situaciones desastrosas, como daño neurológico irrecuperable post-TH.

El monitoreo de la PIC no está exenta de riesgo (1% de hemorragia fatal) cuando se instala epidural (que es la ubicación con menos riesgo). Por lo que su uso se reserva a equipos con experiencia.

Respecto al posible beneficio del uso de monitoreo de PIC en el manejo de pacientes con FHA, los estudios a la fecha (estudios no randomizados), demuestran que aporta información para guiar el tratamiento de la HEC, que es un procedimiento que puede ser realizado en forma segura y que eventualmente podría prolongar la sobrevida, pero a la fecha, no hay estudios que hayan evaluado un beneficio en supervivencia en comparación a pacientes manejados sin captor de PIC. Sin embargo, dado que en nuestra realidad local existe escasez de donantes y no es infrecuente

que los pacientes con FHA enlistados para TH tengan una espera de varios días, el tener una herramienta que eventualmente prolongue la supervivencia y que permita un manejo mejor guiado de la HEC, es de suma utilidad.

*c) Medidas específicas*

- **Manitol:** Actúa como agente osmótico reduciendo el agua intracerebral. Su uso ha demostrado, en series antiguas y pequeñas, mejorar la sobrevida en pacientes con FHA y HEC. Se usa en bolos en dosis de 0,5-1 g/kg (solución al 20%). El efecto no es duradero y no suele ser efectivo cuando la PIC supera los 60 mmHg. Es el tratamiento de primera línea para la HEC. La dosis se repite según necesidad, siempre que se mantenga una osmolaridad sérica < 320 mOsm/L y una diuresis adecuada. En pacientes oligúricos o con insuficiencia renal, sólo debe usarse manitol combinado con hemodiálisis o hemofiltración.
- **Barbitúricos:** Estudios no controlados muestran una reducción de la PIC usando tiopental en pacientes que no han respondido a manitol. Se debe usar cuando hay preservación del flujo cerebral. Su mecanismo de acción no es claro, pero aparentemente su principal efecto es reducir la hiperemia cerebral al disminuir el consumo de oxígeno. Se administra en infusión continua (solución de 500 mg/200 mL) en dosis de 40 mL/h por 20 min; 25 mL/h por 1 h y luego 15 mL/h a mantención, idealmente bajo monitoreo EEG continuo (se titula la dosis con criterios similares a los usados en status epiléptico). A pesar de su efectividad, esta droga puede producir hipotensión pronunciada, por lo que su uso muchas veces significa asociar medidas vasopresoras. Se debe recordar que con uso de barbitúricos no se puede realizar el diagnóstico de muerte cerebral.
- **Hiperventilación:** La hiperventilación disminuye la  $p\text{CO}_2$ , con esto, el flujo cerebral por vasoconstricción. Esto reduce la PIC durante la fase hiperémica de la FHA, pero en las fases avanzadas, la hiperventilación podría agravar la isquemia cerebral. Por esto, la ventilación debe guiarse estrictamente por los cambios detectados en el monitoreo de la PIC y consumo de  $\text{O}_2$  cerebral. Puede usarse hiperventilación con  $p\text{CO}_2$  entre 25-35 mm Hg en forma transitoria para reducir alzas bruscas de la PIC, que no responden a otras medidas. Más allá de esta situación aguda su uso no se recomienda de rutina. La presencia de una EH grado III o IV implica la pérdida del control de la vía aérea y es indicación de intubación y ventilación mecánica.
- **Cloruro de sodio hipertónico:** En pacientes con FHA y encefalopatía severa existe evidencia que, la inducción de hipernatremia con solución hipertónica a valores de 145-155 mEq/l en comparación con manejo en normonatremia, tendría menor incidencia de HEC, aunque no habría beneficio en sobrevida. Hasta ahora no hay mayor evidencia por lo que la recomendación es manejo de sodio entre 145-155 en pacientes en alto riesgo de HEC (amonio elevado, encefalopatía de alto grado, falla renal).
- **Fenitoína:** Las convulsiones generan hipoxia cerebral y elevan la PIC. El uso de fenitoína para manejo de rápido de convulsiones podría disminuir el edema cerebral, su uso está recomendado cuando se objetiva un estado convulsivo. No existe evidencia para su uso profiláctico.

- **Hipotermia:** La inducción de hipotermia (33-34 °C) tiene beneficios en modelos animales. En FHA la evidencia está limitada a reportes de casos y escasos estudios aleatorizados. A pesar de lo cual parece ser una estrategia a considerar en casos de HEC refractaria a terapia médica. Su principal utilidad sería ser terapia puente para el TH y como herramienta para controlar la HEC durante la cirugía de trasplante. Potenciales efectos adversos incluyen: mayor riesgo de infecciones, alteración coagulación, arritmias, posible disminución de la regeneración hepática.

## 2) Infección

La sepsis complica hasta el 80% de los casos de FHA y causa la muerte en 11%. La inmunidad de los pacientes con FHA está comprometida directamente y como consecuencia de los procedimientos invasivos y accesos vasculares. Los signos clásicos de infección (fiebre y leucocitosis) están ausentes hasta en 30% de los pacientes infectados, por lo que se requiere un alto índice de sospecha para su diagnóstico y tratamiento.

La detección y tratamiento precoz de la sepsis es crítico para mejorar el pronóstico. En general, el tratamiento debe guiarse por el resultado de los cultivos, que deben realizarse ante cualquier sospecha clínica. Algunos centros realizan hemocultivos seriados cada 12 horas.

Los microorganismos que predominan son las cocáceas gram positivas, representando el 70%, siendo *Staphylococcus aureus* el más frecuente (36%). Le siguen los bacilos gram negativos, especialmente *Escherichia coli*. La infección por hongos habitualmente es más tardía y se detecta en aproximadamente un tercio de los enfermos. Lo más frecuente es la infección por *Candida*. Se debe sospechar si hay deterioro del estado de conciencia, leucocitosis persistente mayor de 20.000/ $\mu$ L o fiebre mantenida luego de una respuesta inicial positiva a antibióticos de amplio espectro.

Las estrategias de manejo de infecciones son variadas y no hay consenso unánime en su uso. El uso de descontaminación enteral selectiva con combinaciones de antimicrobianos (Norfloxacin 400 mg/d vo asociado a Nistatina 1.000.000 U c/6 h vo) no ha demostrado tener un beneficio adicional en aquellos pacientes en que se usa antibióticos de amplio espectro iv en forma profiláctica inicial. Si bien el desarrollo de gérmenes resistentes es un riesgo real, la tendencia actual de muchos centros es el uso profiláctico de antibióticos de amplio espectro, dado que el porcentaje de enfermos aptos para TH sube de 25 a 62% con su uso. Una conducta común en nuestro medio es el uso de una cefalosporina de 3ª generación inicialmente, agregando Vancomicina según los cultivos y situación clínica.

La infección por hongos es una complicación frecuente en los pacientes con FHA, por lo que debe sospecharse y tratarse precozmente.

## 3) Coagulopatía

Los trastornos de la coagulación son casi universales en la FHA y predisponen a sangrado por sitios de punción y gastrointestinal. El trastorno se refleja en la prolongación del tiempo de protrombina (por disminución de la producción de factor I, II, V, VII, IX y X).

El manejo incluye la administración de vitamina K para excluir su déficit. La

corrección del tiempo de protrombina con plasma está indicado sólo si hay sangrado activo o antes de un procedimiento invasivo. Su uso profiláctico no mejora la evolución. El uso de factor VII recombinante (en dosis de 40 µg/kg) parece especialmente útil en el manejo de estos pacientes, específicamente antes de procedimientos invasivos (instalación de captor de PIC, catéteres arteriales o venosos centrales, etc.). Se debe repetir el INR 15 minutos después de su administración y repetir la dosis hasta obtener un INR cercano a 1,5. El efecto del factor VII dura aproximadamente 2 h. Dosis repetidas se han asociado a mayor incidencia de eventos trombóticos.

La trombocitopenia bajo 50.000 plaquetas/µL requiere transfusión sólo si existe sangrado activo. Recuentos bajo 15-20.000/plaquetas/µL habitualmente se manejan con transfusión profiláctica. La incidencia de hemorragia digestiva ha disminuido considerablemente con el uso de inhibidores H<sub>2</sub> y omeprazol.

#### **4) Falla renal**

La insuficiencia renal oligúrica se presenta en 30% de los pacientes con encefalopatía grado IV (70% si es por paracetamol). Se asocia frecuentemente con infección por hongos y es de mal pronóstico. La medición de urea o nitrógeno ureico son malos indicadores de función renal en FHA porque su síntesis está reducida. La medición de niveles de creatinina y diuresis horaria son mejores indicadores.

En las etapas precoces predominan los factores pre-renales, particularmente la hipovolemia, compromete la perfusión tisular fundamentalmente de intestino y riñón. La resucitación debería ser con cristaloides y glucosa para evitar la hipoglicemia. El objetivo es mantener PAM  $\geq 75$  mmHg y PPC de 60-80 mmHg. En una etapa posterior la falla renal responde a alteraciones hemodinámicas (similares al síndrome hepatorenal en cirróticos) y a necrosis tubular aguda. Cuando existe indicación (creatinina mayor de 4,5 mg/dL, hipervolemia, acidosis, hiperkalemia y necesidad de usar manitol), la diálisis continua ha mostrado mayor estabilidad de parámetros intracraneanos y cardiovasculares.

#### **5) Manifestaciones cardiovasculares y respiratorias**

El perfil hemodinámico de la FHA es similar al observado en el SIRS, con hipotensión por baja resistencia periférica y aumento del gasto cardíaco. Hay disminución de la extracción y consumo de O<sub>2</sub>, a pesar de existir un aumento del transporte, por lo que se produce un estado de hipoxia tisular y metabolismo anaerobio.

El manejo consiste en el uso de volumen en forma de cristaloides como primera medida, seguido de drogas vasopresoras, siendo las de elección la adrenalina y noradrenalina. En casos refractarios a noradrenalina se puede plantear el uso de vasopresina o su análogo terlipresina, pero con especial precaución en pacientes con HEC.

La hipoxemia es frecuente y de etiología multifactorial. Entre sus causas se encuentra aspiración de contenido gástrico, neumonía, edema pulmonar, hemorragia intrapulmonar y atelectasias. El desarrollo de *distress* respiratorio del adulto habitualmente es un evento terminal.

#### **6) Cambios metabólicos**

La hipoglicemia es frecuente como consecuencia de depleción de glucógeno

hepático y gluconeogénesis disminuida. Debe monitorizarse la glicemia al menos cada 12 h, corrigiendo valores menores de 100 mg/dL con glucosa iv. Habitualmente se requiere un aporte continuo de glucosa al 10%. Se debe administrar tiamina en forma rutinaria durante 3 días para evitar déficit agudo de esta vitamina al aportar infusiones de carbohidratos.

Otros trastornos metabólicos son: alcalosis respiratoria de origen central, acidosis metabólica (frecuente en FHA por paracetamol), hipofosfemia, hipocalcemia, hiponatremia e hipomagnesemia.

La hipofosfemia es frecuente en intoxicación por paracetamol, y cuando es menor de 0,9 mg/dL puede reducir la oxigenación tisular, empeorar la encefalopatía y causar trastornos músculo-esqueléticos. Al momento de corregir la hipofosfemia debe considerarse que si se agrega insuficiencia renal, los niveles pueden subir en forma rápida.

La hipokalemia es frecuente en las etapas iniciales y puede requerir corrección agresiva. Al igual que la hiperfosfemia, debe considerarse la función renal al momento de su corrección.

### **7) Nutrición y sistema gastrointestinal**

El catabolismo puede aumentar al cuádruple de lo normal. Se recomienda un aporte estándar de 40-60 g de aminoácidos inicialmente, aporte que puede aumentarse cada 3 días si la condición neurológica está estable. El objetivo del apoyo nutricional es aportar las calorías y proteínas necesarias para la regeneración de los hepatocitos. No existen datos suficientes actualmente para recomendar el uso de aminoácidos de cadena ramificada.

### **Trasplante hepático y terapias de sustitución**

El TH es la única terapia que ha cambiado en forma categórica el pronóstico de la FHA. La sobrevida de los pacientes sometidos a esta intervención es algo menor a la obtenida en el TH electivo y en general presenta una mayor tasa de complicaciones. Sin embargo, en la actualidad en la mayoría de los centros extranjeros es mayor del 70% a los 2 años. Esta cifra es claramente superior a la sobrevida promedio obtenida con un manejo médico intensivo. La experiencia en nuestro medio es inicial, fundamentalmente porque la indicación de trasplante hepático en FHA requiere de un sistema de donación muy desarrollado que permita satisfacer la necesidad de órganos en plazos breves.

El momento de indicar un TH en pacientes FHA es difícil de precisar. Los criterios a utilizar deben permitir identificar aquellos pacientes que sin trasplante no logran sobrevivir. En una revisión reciente de más de 2.000 casos de FHA, las variables que resultaron independientemente asociadas a muerte en FHA fueron EH avanzada y la etiología (siendo las de peor pronóstico las de causa indeterminada, HAI, EW, isquémica y por hongos). La mayoría de los centros en el mundo han adoptado los criterios del King's College de Londres (Tabla 6). Estos criterios se dedujeron del análisis retrospectivo de más de 500 casos de FHA. Además de los criterios de King's College se han evaluado distintos modelos (MELD, Clichy, entre otros), pero hasta

**Tabla 6. Factores predictivos de mortalidad en la FHA de acuerdo a los criterios del King's College Hospital (Londres)**

FHA no asociada a acetaminofeno*	<p><i>Criterio mayor</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tiempo de protrombina &gt; 100 s (INR &gt; 6,5) independiente del grado de encefalopatía</li> </ul> <p><i>Criterios menores</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Edad &lt; 10 o &gt; 40 años</li> <li>• Etiología hepatitis no-A, no B, reacción a drogas o enfermedad de Wilson</li> <li>• Duración de la ictericia antes del inicio de la encefalopatía &gt; 7 días</li> <li>• Tiempo de protrombina &gt; 50 seg (INR ≥ 3,5)</li> <li>• Bilirrubina sérica &gt; 17 mg/dl</li> </ul>
FHA asociada a acetaminofeno **	<p><i>Criterio mayor</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pH &lt; 7,3 (independiente del grado de encefalopatía)</li> </ul> <p><i>Criterios menores</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tiempo de protrombina &gt; 100 s (INR &gt; 6,5)</li> <li>• Creatinina sérica &gt; 3,4 mg/dl en pacientes con encefalopatía grado III o IV</li> </ul>

\*La presencia de un criterio mayor o de tres criterios menores predice 100% mortalidad. \*\*La presencia de un criterio mayor o de los dos criterios menores predice 100% mortalidad.

el día de hoy no existen criterios que los superen. En nuestro país existe literatura que respalda su uso en nuestros pacientes como criterio para decidir la necesidad de TH. Este fue un estudio de 168 pacientes con FHA en que se evaluó qué factores se asociaron a mortalidad, además de los criterios de King's College se asociaron a mayor mortalidad: encefalopatía hepática, intubación y MELD. Sin embargo, no son criterios del todo infalibles, por lo que la decisión de TH no debe ser considerada exclusivamente basada en ellos, sino en el cuadro clínico completo y evaluado por un equipo con experiencia en trasplante. Además de los criterios de mal pronóstico se debe destacar que existen contraindicaciones médicas y sociales para el trasplante como: daño cerebral irreversible, sepsis no controlada, enfermedad cardiovascular grave, enfermedad psiquiátrica no controlada y ausencia de apoyo familiar o social.

En la última década se han desarrollado distintas terapias de sustitución hepática. El más mencionado es el sistema de recirculación absorbente molecular (MARS®), pero existen múltiples sistemas en la literatura (Prometheus®, HepaAssits®, ELAD®, MELS®, BLSS® y el AMC-BAL®). Hasta ahora ninguno ha demostrado beneficios en el tratamiento de FHA. Por lo tanto, no existe evidencia para su uso en la FHA si no es formando parte de estudios clínicos.



## Referencias

1. Bernal W, Auzinger G, Dhawan A, Wendon J. Acute liver failure. *Lancet* 2010; 376: 190-201.
2. Ostapowicz G, Fontana R, Schoioldt F, et al. Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States. *Ann Intern Med* 2002; 137: 947-54.
3. Lee W, Hynan L, Rossaro L, et al. Intravenous N-acetylcysteine improves transplant-free survival in early stage non-acetaminophen acute liver failure. *Gastroenterology* 2009; 137: 856-64.
4. Darweesh S, Ibrahim M, El-Tahawy M. Effect of N-Acetylcysteine on mortality and liver transplantation rate in non-acetaminophen-induced acute liver failure: A multicenter study. *Clin Drug Investig* 2017; 37: 473-82.
5. Bernal W, Hall C, Karvellas C, et al. Arterial ammonia and clinical risk factors for encephalopathy and intracranial hypertension in acute liver failure. *Hepatology* 2007; 46: 1844-52.
6. Niranian-Azadi A, Araz F, Patel Y, et al. Ammonia level and mortality in acute liver failure: a single center experience. *Ann Transplant* 2016; 21: 479-83.
7. Vaquero J, Fontana R, Larson A, et al. Complications and use of intracranial pressure monitoring in patients with acute liver failure and severe encephalopathy. *Liver Transpl* 2005; 11: 1581-9.
8. Jalan R, Olde Damink S, Deutz N, et al. Moderate hypothermia in patients with acute liver failure and uncontrolled intracranial hypertension. *Gastroenterology* 2004; 127: 1338-46.
9. Bernal W, Hyyrylainen A, Gera A, et al. Lessons from look-back in acute liver failure? A single centre experience of 3,300 patients. *J Hepatology* 2013; 59: 74-80.
10. McPhail M, Wendon J, Bernal W. Meta-analysis of performance of King's College Hospital Criteria in prediction of outcome in nonparacetamol-induced acute liver failure. *J Hepatol* 2010; 53: 492-9.

# LESIONES HEPÁTICAS BENIGNAS

*Dr. Francisco Fuster Saldías*

En este capítulo abordaremos las lesiones hepáticas benignas más frecuentes en la práctica clínica habitual, nos referiremos al hemangioma, la hiperplasia nodular focal y al adenoma hepático.

Son un grupo heterogéneo de lesiones cuya característica común es aparecer como masas hepáticas, sin datos de malignidad; es decir, sin crecimiento incontrolado, ni capacidad de generar metástasis a distancia.

Habitualmente, son hallazgos casuales en exploraciones abdominales con ultrasonidos (US) o tomografía computada (TAC). Los de mayor tamaño muy rara vez son detectados durante la palpación abdominal. Ocasionalmente los de gran tamaño pueden originar dolor sordo en el hipocondrio derecho o ser causa de anemia hemolítica y/o colestasis bioquímica. Excepcionalmente darán lugar a dolor intenso, ictericia obstructiva, compresión de órganos vecinos (estómago), fiebre o hemoperitoneo.

Habitualmente, el principal problema clínico es asegurar la naturaleza benigna de una lesión ocupante de espacio intrahepático. Los elementos clínicos que ayudan a llegar a esta conclusión son:

- Ser descubiertas de manera fortuita en personas asintomáticas, con examen físico normal y peso estable.
- Sin enfermedad maligna concomitante o preexistente.
- Sin cirrosis ni marcadores (+) de virus hepatitis B ni C.
- Sin alteraciones en las pruebas bioquímicas hepáticas, anemia, ni signos de respuesta inflamatoria.
- Que sean lesiones pequeñas, (menores de 4 cm), hiperecogénicas, sin halo periférico y homogéneas.

## **Hemangioma cavernoso (HC)**

Es la lesión sólida más frecuente del hígado, compuesta por múltiples estructuras vasculares formada por una hilera de células endoteliales, sostenida por un fino estroma fibroso. Presenta una prevalencia de 0,5 a 10%, de la población adulta, como revelan las series de autopsias, y es cien veces más frecuente que el adenoma. De distribución uniforme en el mundo, sin predilección etaria, pero de mayor prevalencia y tamaño en mujeres.

### ***Clínica***

La mayoría son asintomáticos y permanecen estables a lo largo del tiempo, especialmente los pequeños (< de 4 cm de diámetro).

Aquellos de mayor tamaño y especialmente los superiores de 10 cm (gigante), hasta en 80% pueden causar síntomas, el más frecuente es el dolor sordo en hipocondrio derecho, náuseas, vómitos y anorexia pueden también observarse. Muy excepcionalmente, se han descrito casos de HC gigantes con fiebre, obstrucción biliar o consumo de factores de coagulación (síndrome de Kasabach Merritt).

Son excepcionales las crisis de dolor abdominal, que pueden ser causadas por trombosis o hemorragia intratumoral, torsión del pedículo o ruptura con hemo-peritoneo, siendo esta última complicación muy rara en forma espontánea, fuera del contexto de punciones, traumatismo o embarazo.

### **Diagnóstico**

El laboratorio generalmente es normal, sólo en los HC grandes pueden identificarse colestasis por compresión de estructuras vecinas; excepcionalmente hay hemólisis, hipofibrinogenemia o plaquetopenia.

El US en las lesiones pequeñas suele dar una imagen característicamente hiperecogénica, redondeada, bien delimitada, con refuerzo posterior; sin halo periférico, y con distribución homogénea de los ecos. Esta imagen, si bien es típica, no es patognomónica. El TAC dinámico es más específico (> 95%), dando una imagen de contraste periférico precoz seguido por un contraste centrípeto tardío, de aspecto globular, con o sin áreas de contraste encharcado.

La resonancia magnética (RM) reproduce este patrón con una imagen bien definida, levemente hipointensa y de márgenes lobulados en la fase precontraste T1. Tres patrones de contraste han sido descritos para HC, el más frecuente y característico es el antes descrito para el TAC, siendo la RM especialmente útil en el diagnóstico de lesiones pequeñas, sobretodo, en el contexto de hígado graso, en el paciente cirrótico y/o para descartar metástasis.

La cintigrafía con glóbulos rojos marcados y la arteriografía dan también imágenes típicas, pero en la actualidad rara vez se utilizan, cuando el TAC y la RM no son característicos.

La punción biopsia con aguja fina suele ser segura, pero casi siempre innecesaria.

### **Tratamiento**

Habitualmente innecesario, por su curso asintomático y libre de complicaciones. Excepcionalmente, debe plantearse la resección quirúrgica o la embolización transarterial, en aquellos casos con síntomas significativos relacionados con una gran masa, asociación con coagulopatía, colestasis, anemia, por ruptura o cambios en el tamaño.

El embarazo y los anticonceptivos orales (ACO) no están contraindicados en los casos asintomáticos

## **Hiperplasia nodular focal (HNF)**

Es un pseudotumor formado por una cicatriz central, rodeada por nódulos de hepatocitos hiperplásticos y pequeños canalículos biliares. Se considera actualmente el resultado de una respuesta hiperplástica al aumento del flujo sanguíneo secundario a una malformación vascular.

Es el segundo tumor hepático benigno más frecuente, correspondiendo aproximadamente al 8% de este tipo de lesiones en estudios de autopsia. Es más frecuente en las mujeres (1/8) entre la tercera y quinta década de la vida, habiéndose descrito en todas las edades. El aumento del riesgo entre las mujeres que toman ACO aún

está en debate, algunos estudios han reportado el aumento del tamaño ligado a su uso, otros sin embargo, no han encontrado dicho efecto ni tampoco con el embarazo.

### ***Clinica***

La mayoría de los casos (75 a 90%) son asintomáticos. Suelen ser únicos (80%), estables en su tamaño, menores de 5 cm y cercanos a la superficie. La palpación de una masa en el hipocondrio derecho, por la paciente o el clínico, suele ser una forma de presentación frecuente, usualmente indolora. Puede existir dolor en esta área, por necrosis o trombosis intratumoral. Esta presentación podría ser más frecuente entre mujeres que toman ACO. La ruptura es muy infrecuente y ocurre casi siempre en este grupo de pacientes. En unos pocos casos de localización peri-hiliar, han sido responsables de hipertensión portal con sus complicaciones secundarias.

### ***Diagnóstico***

El estar compuesta por elementos hepáticos normales, con arquitectura anormal, hace que sus características no sean marcadamente diferentes de las del hígado normal. Esto se pone de manifiesto tanto en el US convencional, como en los estudios de TAC y RM sin contraste. La escara central es su elemento característico, la que se evidencia en los estudios contrastados, con un patrón característico, que es similar tanto para TAC helicoidal trifásico, como para la RM con contraste. Inmediatamente post inyección de contraste, la irrigación arterial de la lesión asegura un rápido contraste haciéndola marcadamente hiperintensa, con la cicatriz central hipointensa respecto del hígado normal. En la fase venosa portal y en la de equilibrio, la lesión es isointensa respecto del parénquima hepático circundante; la cicatriz central y los septos fibrosos se hacen hiperintensos. En la fase tardía hígado específica, la HNF se hace levemente hiperintensa, con su cicatriz central estrellada hipointensa.

Este patrón característico se presenta sobre el 75-80% de los casos, siendo los demás estudios utilizados en aquellos con imágenes no características, como son el eco-doppler contrastado con microburbujas, la cintigrafía o la arteriografía.

La punción biopsia en la actualidad, se realiza con baja frecuencia y está indicada cuando las imágenes no son características. Es de bajo rendimiento para diferenciarla del adenoma, si no se utiliza inmunohistoquímica. Ante la persistencia de dudas, la biopsia quirúrgica es preferida en la mayoría de los centros.

### ***Tratamiento***

La historia natural de la HNF es caracterizada por la ausencia de complicaciones y debe ser manejada de forma conservadora. La suspensión de los ACO está cuestionada en la actualidad por falta de evidencias sólidas. Esta lesiones no suelen crecer, romperse ni malignizarse, por lo que no requieren seguimiento.

Raramente cuando los síntomas son particularmente severos, la resección quirúrgica debe ser evaluada.

### **Adenoma hepatocelular (AH)**

Es un tumor benigno de origen monoclonal, compuesto por hepatocitos ordenados en cordones que ocasionalmente forman bilis; no tiene tractos portales ni venas

hepáticas centro-lobulillares. Es un tumor 10 veces menos frecuente que la HNF. Su incidencia ha aumentado en los últimos 30 años, después de la introducción de los ACO, describiéndose la mayor parte de ellos entre mujeres usuarias de estos fármacos.

Excepcionalmente se ha descrito en varones, en relación con la administración de esteroides anabolizantes, andrógenos, barbitúricos y clomifeno. Rara vez puede observarse espontáneamente o asociados a enfermedades metabólicas como diabetes, ovarios poliquísticos, hemocromatosis o glicogenosis.

Los avances recientes, especialmente en la genética molecular, han permitido establecer que los AH no son una entidad única, sino que forman un heterogéneo grupo de tumores, caracterizados por específicas anormalidades genéticas, histopatológicas y de la biología tumoral. Ello ha permitido clasificarlos en 4 diferentes subtipos de acuerdo a estas diferencias:

1. AH inflamatorios, mutación predominante de interleukina 6 (IL6ST).
2. AH esteatóticos, mutación del factor nuclear hepatocitario 1 alfa (HNF-1 $\alpha$ ).
3. AH mutación en la activación de  $\beta$ 1 catenina ( $\beta$ 1-catenin).
4. AH sin una alteración genética conocida (inclasificables).

Estos diferentes subtipos muestran un variable comportamiento clínico y de los hallazgos de imágenes, con una historia natural distinta, lo que hace que las opciones de tratamiento y vigilancia puedan variar. Las imágenes contrastadas (RM, TAC, y US contrastado) juegan un rol muy importante en el diagnóstico, la caracterización de los subtipos, diagnóstico de complicaciones y seguimiento de los AH. Muy recientemente han sido propuestos nuevos esquemas de clasificación genotipo-fenotípica de los AH, así como flujogramas de manejo de pacientes según cada subtipo, en un intento de mejorar los resultados clínicos. Las comunicaciones iniciales son promisorias a este respecto.

Aunque esta nueva clasificación no ha sido universalmente aceptada, ella ha tenido implicancias diagnósticas y de manejo definitivas, que marcarán el tema a futuro.

### ***Clínica general***

Al momento del diagnóstico 25% de los casos son asintomáticos. Otro 30 a 40% de los pacientes presentan dolor en hipocondrio derecho, masa palpable, o alteración en pruebas hepáticas. La principal significación clínica del AH es el riesgo de complicación hemorrágica (30 a 50%), o su ruptura y hemoperitoneo secundario (sobre 10%). Esta última complicación parece no ser infrecuente (hasta 31% de todos los pacientes en series numerosas), y acarrea una mortalidad importante. Suele ocurrir predominantemente entre los tumores grandes ( $\geq 5$  cm). La transformación maligna, es más infrecuente concentrándose entre los tumores  $\geq 8$  cm.

### ***Clínica específica***

- Los AH más frecuentes son los ***inflamatorios*** (IL6ST) con 40 a 55% del total, mayoritariamente en mujeres (se asocian a obesidad y consumo de alcohol), suelen ser heterogéneos en las imágenes por la alternancia de zonas de hemorragia con áreas de necrosis, predomina la dilatación sinusoidal telangettásica, puede existir dolor y suelen ser los que sangran y se rompen más frecuentemente. En 10%

- pueden progresar a un hepatocarcinoma (mutación mixta con  $\beta$ -catenin). Pueden tener alteraciones de laboratorio como anemia crónica, elevación de Proteína C reactiva, fibrinógeno y alteración de transaminasas, fosfatasas alcalinas y GGTP.
- El segundo más frecuente (30 a 40%) es el AH *esteatósico*, con la mutación del factor nuclear 1  $\alpha$  del hepatocito (HNF1 $\alpha$ ); el producto final de esta mutación es una proteína HNF-1 $\alpha$  no funcionante lo que promueve la lipogénesis y la proliferación hepatocelular. Es exclusivamente de las mujeres, en 90% existe historia de uso de ACO, son múltiples en 50% de los casos. Casi siempre asintomáticos, hallazgo inesperado en un estudio de imágenes efectuado por otro motivo. Son homogéneos en las imágenes por su difusa esteatosis, los AH pequeños,  $\leq 5$  cm casi nunca se complican con hemorragia y/o ruptura y prácticamente no se malignizan.
  - El tercero en frecuencia es el  $\beta$  catenin activado ( $\beta$ 1-catenin) o AH con la mutación de la  $\beta$  catenina (10 a 15%). Aunque las mutaciones de  $\beta$ -catenin excluyen las mutaciones de HNF-1a, pueden combinarse con una mutación del subgrupo de los AH inflamatorios; y hasta 50% de los AH B1-catenin son también inflamatorios. Son mucho más frecuentes en hombres, se asocia a uso de hormonas masculinas, a enfermedad por depósito de glicógeno y a adenomatosis familiar. Tienen alto riesgo de progresión a hepatocarcinoma, este riesgo es mayor en los usuarios de esteroides anabólicos. La ruptura es infrecuente en ellos.
  - El cuarto son los AH *no clasificables* (10%), un grupo heterogéneo, sin características específicas a la fecha.

### **Diagnóstico y Tratamiento**

Se han generado flujogramas de manejo de acuerdo al subtipo, su tamaño y a la presencia de síntomas, sin embargo, aún la biopsia y la caracterización del subtipo molecular no se recomiendan para la práctica clínica habitual.

El hallazgo incidental es una de las formas más frecuentes de presentación de los AH. Para este grupo de pacientes se sugiere la subclasificación con una técnica de imagen contrastada en dos grupos: a) AH con **esteatosis difusa**, b) AH **heterogéneo** sin esteatosis en él. La RM es preferible sobre el TAC para identificar la grasa intracelular y por ello para caracterizar los AH.

En pacientes con lesiones homogéneas especialmente si son esteatóticas se debe hacer una evaluación clínica cuidadosa buscando causales como obesidad, consumo de ACO, esteroides o barbitúricos. Si alguno de estos factores es identificado, se deberá suspender o tratar y se sugiere repetir la RM en 4 a 6 meses. Los AH estables o que reducen su tamaño, pueden ser seguidos periódicamente con imágenes solamente. Los AH que crecen de tamaño deben ser estudiados, y en nuestro medio, se sugiere la derivación a un Centro con experiencia en este tipo de pacientes. De igual modo se sugiere derivar los casos con AH heterogéneos, ya que deberán ser estudiados con biopsia para búsqueda de mutaciones en la  $\beta$ -catenin, y muchos de ellos deberán tratarse con cirugía como son casos con AH en hombres, los mayores de 5 cm, los que crecen  $> 20\%$ , los exofíticos y en pacientes con enfermedad por depósito de glicógeno. Actualmente también se están empleando la radiofrecuencia y la embolización transarterial para tratar estas lesiones.

El manejo de los pacientes con AH sintomáticos, dependerá de la duración y tipo de ellos, siendo nuevamente aconsejable la derivación de estos casos a centros experimentados.

Sintetizando, los AH corresponden a un grupo amplio de lesiones con características genéticas, histopatológicas, imagenológicas y clínicas distintas. La actual clasificación identifica 3 distintos subtipos, los AH con mutación de la  $\beta$ -catenin frecuentemente presentan malignización, los AH inflamatorios comúnmente sangran y pueden romperse, y los AH esteatósicos típicamente tienden a ser estables con un pronóstico favorable.

La presencia de un AH en una mujer embarazada es una situación muy delicada, siendo necesario el control periódico con ecotomografía cada 4 a 6 semanas, más un manejo coordinado con el equipo obstétrico y un centro de referencia experimentado en el manejo de este tipo de lesiones.

## En resumen

Siempre es una buena práctica clínica efectuar unas pruebas hepáticas y un hemograma ante un paciente con una imagen focal del hígado, y ante la menor duda repetir imágenes en 3 a 4 meses.

En general, en pacientes asintomáticos con examen físico y laboratorio normal, ante imágenes típicas de quistes hepáticos simples, hemangioma y esteatosis focal, menores de 4 cm, no es necesario una mayor caracterización de las lesiones focales hepáticas. Todos los demás casos detectados por el US o TAC convencional, deben ser estudiados con una técnica de imagen contrastada, idealmente una RM con contraste hígado específico. También se deben estudiar los pacientes con una neoplasia conocida o si hay sospechas de ella, así como en cirróticos o con marcadores positivos de virus hepatitis B o C, todas las imágenes sólidas detectadas deben ser estudiadas con una imagen complementaria idealmente RM o TAC con contraste.

## Referencias

1. Katabathina V, Menias C, Shanbhoque A, et al. Genetics and imaging of hepatocellular adenomas: 2011 update. *Radiographics* 2011; 31: 1529-43.
2. Shanbogue A, Prasad S, Takahashi N, et al. Recent advances in cytogenetics and molecular biology of adult hepatocellular tumors: implications for imaging and management. *Radiology* 2011; 258: 673-93.
3. Sherman M. Masses in the liver. En *Hepatology, diagnosis and clinical management*. Heathcote J. Ed. Wiley Blackwell. 2012. págs 93-9.
4. Giannitrapani L, Soresi M, La Spada E, et al. Sex hormones and risk of liver tumor. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1089: 228-36.
5. Heiken J. Distinguishing benign from malignant liver tumours. *Cancer Imaging* 2007; 7 Sepc No A: S1-S14.
6. Nahm C, Nq K, Lockie P, et al. Focal nodular hyperplasia-a review of myths and truths. *J Gastrointest Surg* 2011; 15: 2275-83.

7. Erdogan D, Busch O, van Delden O, et al. Management of liver hemangiomas according to size and symptoms. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 1953-8.
8. Perrakis A, Demir R, Müller V, et al. Management of the focal nodular hyperplasia of the liver: evaluation of the surgical treatment comparing with observation only. *Am J Surgery* 2012; 204: 689-96.
9. European Association for the Study of the Liver (EASL). EASL Clinical Practice Guidelines on the management of benign liver tumours. *J Hepatol* 2016; 65: 386-98.
10. Rifai K, Mix H, Krusche S, et al. No evidence of substantial growth progression or complications of large focal nodular hyperplasia during pregnancy. *Scand J Gastroenterol* 2013; 48: 88-92.



---

# HEPATOCARCINOMA

---

*Drs. Jorge Contreras Basulto y Edgar Sanhueza Bravo*

## Introducción

El Carcinoma hepatocelular o Hepatocarcinoma (o también llamado Hepatoma) es el tumor maligno primario que más frecuentemente afecta al hígado, representando alrededor del 90% de todos los tumores malignos hepáticos primarios. En el mundo y también en Chile, la cirrosis hepática es el factor predisponente más importante, describiéndose un aumento en la incidencia de Hepatocarcinoma (HCC), probablemente ocasionado por la disminución de la mortalidad general de la cirrosis hepática en los últimos años unida al mejor acceso al trasplante hepático. En este capítulo revisaremos en forma actualizada, su epidemiología, diagnóstico y tratamiento.

## Epidemiología

El cáncer hepático representa la sexta causa de cáncer y la tercera causa de muerte por tipo de cáncer en el mundo, correspondiendo al 7% del total de todos cánceres.

El hepatocarcinoma representa el 90% de los cánceres hepáticos primarios, teniendo la más alta prevalencia mundial en Asia y África Subsahariana, alcanzando el *peak* de edad en alrededor de los 70 años. Su incidencia viene en aumento y es 2,4 veces más frecuente en hombres que en mujeres.

En Europa y Estados Unidos la incidencia también viene en aumento, siendo responsable la infección masiva de pacientes por hepatitis crónica por virus C entre las décadas de 1940 a 1980.

El 90% de los hepatocarcinomas se asocian a un factor de riesgo conocido como son la infección crónica por hepatitis B y C, el consumo de alcohol y la exposición a Aflatoxina B, que es un contaminante de alimentos producido por ciertos hongos en zonas tropicales y subtropicales.

En Asia y África Subsahariana la hepatitis por virus B es el factor más importante, en cambio en los países occidentales es el virus de la hepatitis C.

La cirrosis hepática es el mecanismo a través del cual los factores de riesgo ocasionan aparición de hepatocarcinoma. Todas las causas de cirrosis se han involucrado a su incidencia, incluyendo el alcohol, pero las más frecuentemente reportadas son las hepatitis virales crónicas y la hemocromatosis genética. También la esteatohepatitis no alcohólica ha sido asociada, y su impacto con la epidemia de obesidad y Diabetes mellitus seguramente irán cambiando el escenario.

Se ha establecido que aproximadamente entre 1 y 8% de los pacientes con cirrosis van ha desarrollar un HCC cada año, por lo que se promueve el tamizaje de este tipo de tumor a través del ultrasonido (ecotomografía) hepático de manera regular (cada 6 meses), especialmente en los pacientes con hipertensión portal que tienen várices esofágicas y los que tienen un recuento de plaquetas de 100.000 por mm<sup>3</sup> o menos.

La alfafetoproteína tiene un rol discutido como parte en el tamizaje, ya que está poco elevada en tumores pequeños, sin embargo, esta puede ser incluida de acuerdo a la experiencia local de cada centro.

En Chile la cirrosis hepática representa la novena causa de muerte, pero dentro de la mortalidad por cáncer, el cáncer hepático se ubica en el quinto lugar (2010).

En series de casos se muestra que entre 4 y 5% de los pacientes hospitalizados con cirrosis en Chile tienen un HCC, y que su sobrevida es muy pobre, ya que en la mayoría de estos pacientes el diagnóstico es tardío, fuera de la posibilidad tratamiento curativo como es el trasplante hepático.

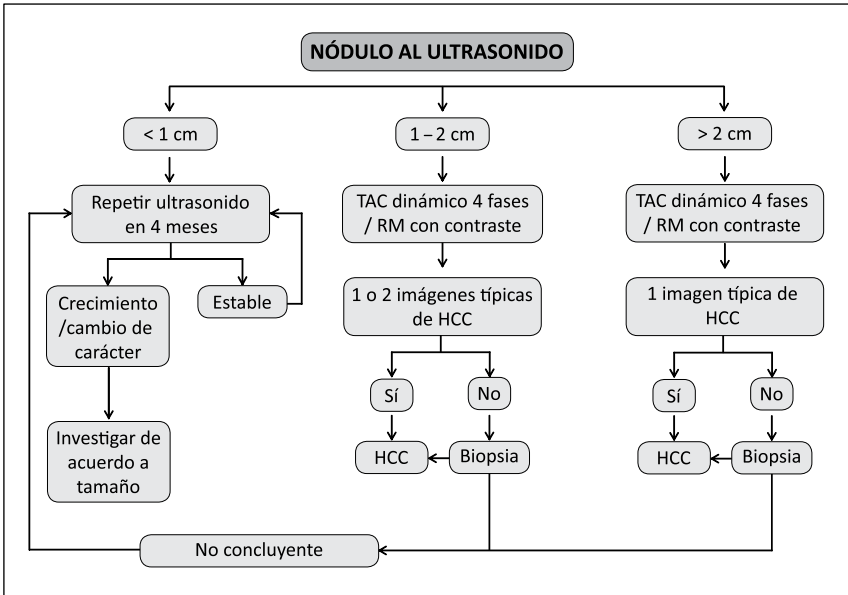
Dentro de las causas de trasplante hepático en Chile el HCC representaba el 12% entre los años 1993 y 2009. Sin embargo, luego del acuerdo nacional de modificación de criterios para trasplante hepático por MELD y sus excepciones en el año 2011, se describe actualmente que en la lista de espera para trasplante hepático, los pacientes con HCC representan el 20 a 25% (2017).

## Diagnóstico

El objetivo del diagnóstico del HCC es que este se realice en forma precoz, con tumores pequeños idealmente hasta de 2-3 cm para que estos pacientes puedan ser candidatos a tratamientos curativos como la resección quirúrgica, la ablación por radiofrecuencia y el trasplante hepático. Lamentablemente menos de 60% de los pacientes se diagnostica en esta fase en los países desarrollados que disponen de tecnología y recursos adecuados.

El diagnóstico actual del HCC basado en las guías de recomendaciones americana (AASLD guidelines for Hepatocellular carcinoma, 2010-2011) y europea (EASL-EORTC Clinical practice guidelines. Management of hepatocellular carcinoma 2012) señalan que este puede realizarse de forma no invasiva con la demostración de al menos una imagen contrastada a la Resonancia Magnética (RM) con gadolinio o Tomografía Computada (TAC) trifásico con contraste, y buscando la presencia de lo que se ha llamado el sello o marca radiológica de hepatocarcinoma, con la demostración de una hipervascularidad en fase arterial seguido de un barrido en fase venosa tardía, para los tumores sobre 2 cm. Para los tumores entre 1 a 2 cm se ha planteado el mismo criterio con al menos una imagen contrastada TAC o RM en centros altamente especializados con radiólogos entrenados. Sin embargo, para centros menos especializados se promueve la demostración de la imagen típica radiológica con 2 de estas imágenes contrastadas (TAC y RM). Para los tumores pequeños de menos de 1 cm, donde las imágenes para diferenciar entre un nódulo regenerativo o displásico de un HCC *in situ* es muy difícil, se ha propuesto hacer un seguimiento con ultrasonido en 3 a 4 meses para decidir, y si hay duda, se promueve la punción biopsica de los nódulos (Algoritmo 1).

Actualmente se promueve la utilización del criterio diagnóstico radiológico LIRADS (Liver Reporting Imaging and Data System) que es un sistema de interpretación y reporte de imágenes radiológicas basado en TAC y RM, en lesiones focales hepáticas en pacientes cirróticos, sugerida para evitar las variaciones y errores de



**Algoritmo 1.** Diagnóstico de la Asociación europea para estudio del hígado 2012. (EASL-EORTC Clinical practice guidelines: Management of hepatocellular carcinoma 2012).

interpretación interobservador. Las lesiones se clasifican en LIRADS I como definitivamente benigna, LIRADS II en probablemente benigna, LIRADS III como probabilidad intermedia de HCC, LIRADS IV probablemente HCC y LIRADS V como definitivamente HCC.

El criterio chileno de diagnóstico de HCC se ha basado en las guías anteriormente citadas y en las guías de clasificación y estadiaje del Hepatocarcinoma de la Universidad de Barcelona, y es aceptado en el acuerdo nacional en Chile para enlistar a pacientes con HCC para trasplante hepático.

La etapa diagnóstica debe realizarse con TAC o RM de abdomen, radiografía de tórax y cintigrama óseo.

## Tratamiento de hepatocarcinoma

El hepatocarcinoma puede ser curado si se diagnostica en etapas tempranas, desafortunadamente sólo el 15% se encuentra en esta situación. El tamaño, número y localización de los nódulos determina el pronóstico. El tratamiento debe ser multidisciplinario, involucra a hepatólogos, cirujanos hepatobiliares y radiólogos intervencionales.

## ***Opciones de tratamiento***

### ***Resección quirúrgica***

Es la elección en pacientes sin cirrosis o con cirrosis y buena función hepática (Child-Pugh A), sin hipertensión portal, idealmente tumores únicos, menores de 5 cm, confinados al hígado y sin evidencia de invasión vascular. Es una opción con potencial curativo. La mortalidad operatoria en pacientes cirróticos es aproximadamente 2 a 3%. Con una adecuada selección del paciente, la sobrevida a 5 años varía entre 41 y 77%.

### ***Trasplante hepático***

De elección en pacientes con cirrosis, hipertensión portal y función hepática alterada. Los criterios para la selección de pacientes son variables, en Chile se acepta ingresar en lista de espera a pacientes que cumplan los criterios de Milan: un nódulo único  $\leq$  de 5 cm o 3 lesiones, cada una  $\leq$  3 cm. Si el tumor progresa estando en lista de espera sólo pueden ser trasplantados si no excede los criterios de San Francisco: nódulo único  $\leq$  6,5 cm o 3 nódulos  $\leq$  de 4,5 cm y volumen total  $\leq$  a 8 cm, en ausencia de invasión vascular por técnicas de imagen. El tumor debe estar limitado al hígado. La sobrevida es superior a 70% con recurrencia de 15% a 5 años.

### ***Terapias ablativas***

De elección en pacientes con HCC en estadios tempranos y como terapia puente en espera de trasplante. Pueden realizarse por vía percutánea o mediante cirugía, las principales son ablación por radiofrecuencia o microondas y alcoholización percutánea.

### ***Ablación percutánea***

En la actualidad es la primera opción terapéutica dentro de las terapias locorregionales. Consiste en la destrucción de la célula tumoral mediante energía térmica (radiofrecuencia o microondas). Se obtiene respuesta completa en 80% de los nódulos  $<$  de 3 cm, 50% en tumores entre 3 y 5 cm. La sobrevida a 5 años es de aproximadamente 76%.

### ***Alcoholización percutánea***

Consiste en la instilación de alcohol absoluto directamente en el tumor, guiado por ecografía. Se emplea en tumores cuyo volumen es menor de 3 cm, contraindicado en pacientes con enfermedad extrahepática, trombosis venosa portal y localización subcapsular. Técnica bien tolerada, económica, con pocos efectos adversos, sin embargo, requiere varias sesiones. Durante los últimos años su uso ha disminuido.

### ***Quimioembolización arterial (TACE: "Transarterial Chemoembolization")***

La quimioembolización transarterial incluye la inyección, dentro de la arteria que irriga el tumor, de un agente quimioterápico (doxorubicina) con o sin lipiodol como contraste, junto a agentes de embolización como gelatina o microesferas, mediante radiología intervencional. TACE ha demostrado beneficio en la sobrevida de pacientes con HCC en etapa intermedia de hasta 50% a 5 años. Sin embargo, este procedimiento puede presentar complicaciones (dolor abdominal, fiebre, vómitos,

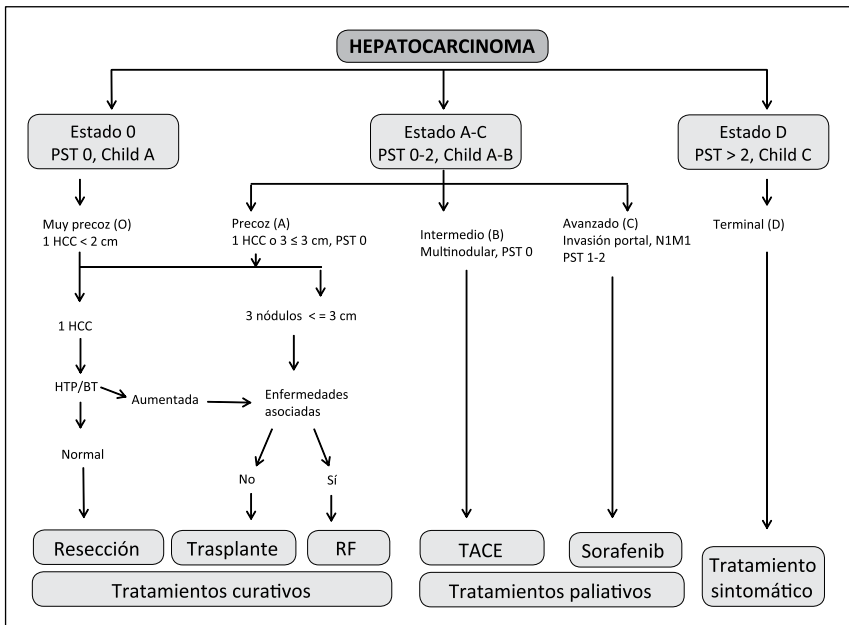
colecistitis isquémica, depresión medular) y en algunos casos, descompensación hepática con mortalidad. TACE sólo tendría indicación en pacientes con razonable función hepatocelular (Child-Pugh A y B) y ausencia de diseminación extra-hepática o vascular. Entre las contraindicaciones absolutas se incluyen trombosis venosa, encefalopatía hepática y obstrucción biliar. En algunos casos, TACE determina la aparición de un “síndrome postembolización” caracterizado por la presencia de dolor abdominal, fiebre, anorexia y elevación de transaminasas.

### Sorafenid

Su uso es paliativo en pacientes que no acceden a otras terapias. Es un inhibidor de multikinasa de uso oral, tiene actividad inhibitoria contra varias tirosina-kinasas con efectos sobre la angiogénesis y la proliferación celular del tumor. La sobrevida de pacientes tratados es en promedio 2,8 meses mayor comparado con pacientes sin uso de sorafenid ( 10,7 vs 7,9 meses ). Su uso es restringido por su alto costo, efectos adversos y modesto beneficio.

### Estrategias de tratamiento del Hepatocarcinoma (Algoritmo 2)

Determinar la mejor opción dependerá del paciente (función hepática, hipertensión portal) y del tumor: número, tamaño y extensión.



**Algoritmo 2.** Adaptado del sistema de BCLC y estrategia de tratamiento, 2011. (EASL-EORTC Clinical practice guidelines: Management of hepatocellular carcinoma 2012).

Las terapias curativas son la resección quirúrgica y el trasplante hepático, terapias percutáneas pueden ser paliativas o curativas, quimioembolización y sorafenid son paliativas con capacidad de prolongar la sobrevida. En general, la resección debería ser la primera opción en pacientes sin cirrosis con tumores sin extensión a otros órganos, el trasplante debería ser la primera opción para pacientes con cirrosis descompensada y las terapias percutáneas para pacientes con tumores < de 3 cm y como puente en espera de trasplante.

Es necesario evaluar la extensión del tumor, la función hepática y el estado general del paciente. Existen varias guías de tratamiento desarrollada en los últimos años, la más utilizada es la clasificación BCLC (Barcelona Clinic Liver Cáncer), la cual permite definir el tratamiento utilizando el estadio tumoral, la función hepatocelular según Child-Pugh y el estado general del paciente mediante el Performance Status (PST). Existen otras clasificaciones como las del Asia Pacífico, consideradas menos conservadoras en relación con resección y terapias percutáneas.

## Referencias

1. European Association for The Study Of The Liver; European Organisation for Research and Treatment of Cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012; 56: 908-43.
2. Bruix J, Sherman M, AASLD. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 2011; 53: 1020-2.
3. Di Bisceglie A, Befeler A. Tumors and cysts of the liver. En Felman M, Friedman L, Brandt L Ed. Slesinger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease, 9ª Ed. Elsevier. 2011. Págs 1569-88.
4. Laage B, Honorato M, Abbott F, et al. Hepatocarcinoma en cirrosis hepática: prevalencia y factores asociados a mortalidad en el Hospital Padre Hurtado. *Gastroenterol latinoam* 2011; 22 (supl. 1): S6-S19.
5. Gabrielli M, Vivanco M, Hepp J, et al. Liver transplantation results for hepatocellular carcinoma in Chile. *Transplant Proc* 2010; 42: 299-301.
6. Wang Y, Liu H. Adult hepatoblastoma: systemic review of the english literature. *Dig Surg* 2012; 29: 323-30.
7. Alonso F, Garmendia M, Aguirre M, Searle J. Análisis de la tendencia de la mortalidad por cirrosis hepática en Chile: Años 1990 a 2007. *Rev Med Chile* 2010; 138: 1253-8.
8. Mendez-Sánchez N, Ridruejo E, Alves A, et al. Asociación Latinoamericana para el Estudio del Hígado (ALEH) Guías Clínicas para el Manejo del Carcinoma Hepatocelular *Ann Hepatol* 2014; 13 (Suppl.1): s4-s40.
9. Japan Society of Hepatology. Clinical practice guidelines for hepatocellular carcinoma (2013 version) Kanehara, Tokyo, Japan. 2013. [https://www.jsh.or.jp/English/guidelines\\_en/Guidelines\\_for\\_hepatocellular\\_carcinoma\\_2013](https://www.jsh.or.jp/English/guidelines_en/Guidelines_for_hepatocellular_carcinoma_2013).
10. Tejeda-Maldonado J, García-Juárez I, Aguirre-Valadez J, et al. Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma: An update. *World J Hepatol* 2015; 7: 362-76.

# INDICACIONES, MANEJO GENERAL Y SEGUIMIENTO DEL TRASPLANTE HEPÁTICO

*Drs. Lorena Castro Solari y Roberto Segovia Melero*

La cirrosis hepática (CH) y sus complicaciones constituyen una enfermedad prevalente y pese a los avances en la comprensión de su fisiopatología y en el tratamiento médico, los pacientes tienen mala calidad de vida y la enfermedad inevitablemente puede progresar. El trasplante hepático ortotópico (THO) es el único tratamiento definitivo y validado tanto para esta condición como para la falla hepática fulminante (FHF), sin criterios de recuperabilidad.

Los principales objetivos del trasplante son mejorar la sobrevida y la calidad de vida de los pacientes. Se considera la indicación de trasplante cuando éste permite extender la expectativa de vida más allá de la sobrevida probable según la historia natural de la enfermedad de base.

Según el registro europeo de trasplante hepático (TH) entre 1988-2011, las principales indicaciones de TH fueron: cirrosis hepática (CH) 57%, tumores hepáticos principalmente hepatocarcinoma (HCC) 15%, colestasias crónicas 10%, falla hepática fulminante (FHF) 8%, enfermedades metabólicas y otros 10%. En Chile, en la era MELD entre 2011-2014 de todos los TH (adultos y pediátricos) el 77% fueron electivos de adultos y 7% por FHF en esta población. La distribución por etiología entre los adultos se representa en la Tabla 1.

**Tabla 1.**

<b>Etiología</b>	<b>n = 420</b>	<b>%</b>
Cirrosis hepática (CH)	177	42
Hepatocarcinoma (HCC)	111	27
CH con MELD Ajustado	102	24
No CH	30	7

La sobrevida global del THO ha mejorado con cifras de 83 y 71% para el receptor; y 77 y 64% para el injerto a 1 y 5 años, respectivamente. Cuando la indicación de TH es la cirrosis, la sobrevida es similar a cuando se trata de un HCC, y en caso de FHF los resultados son levemente inferiores. Los mejores resultados alcanzados se deben probablemente a avances en la técnica quirúrgica, mejor selección de pacientes, mejoras en el manejo de las complicaciones e inmunosupresión posTHO.

En nuestro país existe baja disponibilidad de órganos, la tasa de donación es de 7-8 por millón de habitantes lo que prolonga el tiempo en la lista de trasplante para pacientes con cirrosis, con una mortalidad de 30% en la lista en este grupo. En ese sentido la búsqueda de otras opciones como el trasplante con donante vivo relacionado, hígado dividido (Split liver) o hígado marginal o de criterio expandido son opciones válidas.

Desde el año 2002, la asignación de órganos en EE.UU. es según la severidad del daño hepático crónico, utilizando el sistema de puntuación MELD (*Model for End-stage Liver Disease*), el cual se correlaciona en forma inversa con la sobrevida a tres meses. Es una escala continua de 6 a 40 que corresponde a una sobrevida a 3 meses de 90 a 7%, respectivamente. Las ventajas del sistema MELD es que es reproducible y comparable para pacientes de distintos lugares y centros, utiliza variables objetivas continuas y no elementos clínicos subjetivos como ocurre con el sistema Child-Pugh.

Para plantear la incorporación a la lista de espera de THO en pacientes crónicos, se requiere un puntaje MELD real de al menos 15 puntos (mortalidad de 15% a 3 meses). En pacientes con situaciones especiales, en quienes el MELD no refleja la severidad de la enfermedad o sus complicaciones, se asigna puntaje adicional utilizándose el MELD operacional. En indicaciones habituales de trasplante, sin excepciones, el MELD operacional es igual al real. Desde el año 2011, la lista nacional chilena funciona en base a MELD operacional.

La hiponatremia en la cirrosis es un marcador asociado a mayor mortalidad y desde el 2016 se incorporó el MELD-Na para aumentar la priorización de candidatos con hiponatremia y disminuir su mortalidad en la lista de espera.

Los casos de pacientes con situaciones de urgencia para trasplante representan prioridad absoluta sobre las crónicas en el orden a continuación:

1. Falla hepática fulminante según los criterios del King's College.
2. Fallo primario del injerto dentro del primer mes.
3. Trombosis de la arteria hepática dentro del primer mes.

### **Contraindicaciones absolutas para trasplante hepático**

1. Neoplasia activa extrahepática.
2. Neoplasia hepática con invasión microvascular o difusa.
3. Infección activa y no controlada fuera del sistema hético-biliar (extrahepática).
4. Alcoholismo o drogadicción activa.
5. Trastornos cardiovasculares o pulmonares severos (ej Hipertensión pulmonar severa) y otras condiciones mórbidas severas.
6. Factores psicosociales adversos, que determinen inadecuado control postrasplante.
7. Edema intracranebral incontrolable.
8. Falla multiorgánica.
9. VIH en etapa avanzada sin tratamiento.

Resulta importante tener algunas consideraciones respecto a la indicación de TH según algunas etiologías:

#### ***Cirrosis por alcoholismo***

En la actualidad se consideran candidatas a quienes tienen un período de abstinencia variable, siendo requisito, en la mayoría de los programas, de al menos 6 meses asociado a una evaluación psiquiátrica adecuada. El período de abstinencia se considera necesario para evitar la recaída y dar un tiempo prudente en el cual podría mejorar la función hepática evitándose la necesidad de llegar a un trasplante.



### ***Hepatitis alcohólica grave***

No responde al tratamiento médico en 40% de los casos y tiene una mortalidad a 6 meses mayor de 70%. En este contexto la “regla de los 6 meses” no podría ser aplicable a este grupo en que la mortalidad está determinada por la severidad de la enfermedad. Estudios desde el 2005 han evaluado el trasplante en hepatitis alcohólica grave refractaria a tratamiento médico bajo estrictos criterios de selección: soporte familiar, ausencia de comorbilidad o enfermedad psiquiátrica severa y compromiso de abstinencia por el propio paciente. La sobrevida a 6 meses en trasplante de emergencia fue de 77 vs 23% en los no trasplantados, y dichas cifras se mantienen a los 2 años. La recaída al alcohol fue del 12% posTH. Otros estudios no han demostrado diferencias en recaídas en aquellos trasplantados de emergencia como, en este caso, comparado con los trasplantes electivos bajo la regla de los 6 meses. Si bien la distribución justa de un recurso escaso es difícil, la equidad debe ser respetada en base a estudios científicos que demuestren resultados de sobrevida y de recaída favorables posTH.

### ***Hepatitis C***

La terapia antiviral pre THO debe intentar realizarse para reducir el riesgo de recurrencia posTH. El uso de DAA (direct acting antiviral) altamente eficaces en pacientes enlistados para TH, ha logrado desenlistar a un tercio de los pacientes al lograr mejoría clínica en el MELD y/o Child Pugh. En el posTH la terapia es altamente eficaz también en receptores con recurrencia grave. Las interacciones farmacológicas de los DAA con inhibidores de calcineurina (IC) son manejables con baja incidencia de efectos adversos.

### ***Hepatitis B***

La terapia antiviral tiene por objetivo suprimir la replicación viral pre TH. Se recomienda tratar bajo las siguientes circunstancias: Falla hepática fulminante, reactivación severa con ACLF (*Acute on Chronic Liver Failure*) con MELD > 30 y la infección crónica con cirrosis o no en lista de espera para trasplante. La recurrencia se estratifica según el riesgo de recidiva (Figura 1).

### ***Esteatohepatitis no alcohólica (Non Alcoholic Steatohepatitis, NASH)***

La indicación de THO por NASH ha aumentado siendo la tercera indicación de TH en EE. UU., después del virus C y el alcohol. Se espera en la próxima década sea la líder. En el estudio chileno de 2011-2014 fue la principal causa de trasplante hepático por cirrosis. Esta población portadora de obesidad, hipertensión arterial, diabetes, dislipidemia, debe ser adecuadamente estudiada y tratada en el pre y posTH por la mayor morbimortalidad asociada. Existe evidencia creciente respecto a la mayor prevalencia y agresividad clínica de HCC en pacientes con NASH.

### ***Hepatitis autoinmune***

Se considera el TH en HAI que no responden a tratamiento médico. En aquellas que debutan con FHF en los casos que la recuperación es poco probable (MELD > 28).

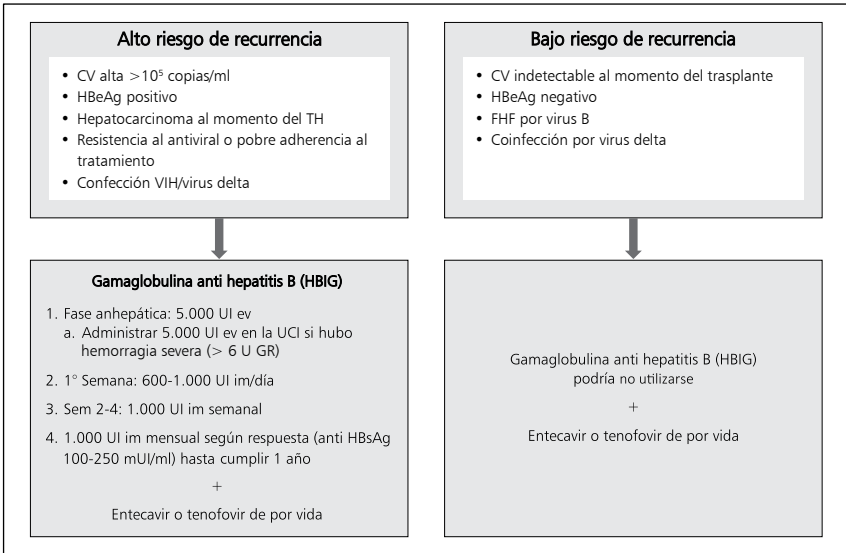


Figura 1. Profilaxis de recurrencia.

## Situaciones especiales

### *Colangitis Biliar Primaria (CBP)*

El TH está indicado en fase de cirrosis descompensada bajo criterio MELD real. Se consideran excepciones: aquellos sin cirrosis con puntaje de Mayo mayor de 9,6, con bilirrubina total  $\geq 6$  y los casos de prurito refractario a tratamiento médico.

### *Colangitis Esclerosante Primaria (CEP)*

Se indica el TH en CEP descompensada (fase de cirrosis) por MELD real. Son excepciones aquellos sin fase de cirrosis con puntaje de Mayo superior a 3,6 o quienes presenten colangitis a repetición. Se requiere vigilancia de colangiocarcinoma en pacientes enlistados aunque la mejor estrategia para ello no está clara.

### *Hepatocarcinoma*

El TH es la terapia de elección en aquellos tumores en estadio temprano en pacientes con cirrosis hepática no candidatos a cirugía. El TH bajo los criterios de Milán (1 lesión  $\leq 5$  cm y hasta 3 lesiones  $\leq 3$  cm sin invasión vascular ni diseminación a distancia) ha demostrado buena sobrevida posTH, mayor de 70% a 5 años. Este criterio es mundialmente aceptado y es el utilizado para enlistamiento en nuestro país. En situaciones de listas de espera prolongada el “drop out” puede ser elevado por lo cual “terapias puentes” son una buena alternativa para permanecer en la lista, siempre que la función hepática del paciente lo permita.

Yao demostró que los criterios de la Universidad de San Francisco (1 nódulo  $\leq 6,5$  cm o hasta 3 nódulos siendo el mayor de  $\leq 4,5$  cm y su suma  $\leq 8$  cm) tenían sobrevida libre de recurrencia similar a los de Milán. Pacientes que cumplen estos criterios pueden ser candidatos a “downstaging” para llegar a criterios de Milán y ser enlistados con similares tasas de sobrevida posTH.

La alfafetoproteína elevada (AFP) ha sido estudiada como marcador de pobre pronóstico y se ha incorporado en un nuevo modelo recientemente descrito por Duvoux.

### ***Síndrome hepatopulmonar (SHP)***

Requiere pesquisa en pacientes cirróticos o con hipertensión portal basada en oximetría de pulso sospechándose con punto de corte  $< 96\%$  (equivalente a  $PO_2 < 70$  mmHg). La evaluación requiere de gasometría arterial, cálculo del gradiente alveolo-arterial, ecocardiograma transtorácico con test de burbujas y estudio de exclusión basado en TAC de tórax y estudio de función pulmonar. Dado que la severidad del SHP no se correlaciona con la severidad de la enfermedad hepática puede ser por sí sólo indicación de TH. La sobrevida a 5 años es de  $76\%$  con TH en comparación con  $26\%$  sin TH. Con  $PO_2 < 50$  mmHg existe un elevado riesgo de mortalidad perioperatoria por lo cual debe evaluarse en comité.

### ***Síndrome portopulmonar (SPP)***

Los casos moderado-severo con  $PAPM > 35$  y  $PAPM > 45$  mmHg respectivamente se asocian a altísima mortalidad sin TH. Se recomienda realizar cateterismo derecho para mediciones directas de PAPM, RVP y PCP, así como excluir otras causas como disfunción del ventrículo izquierdo, tromboembolismo pulmonar y síndrome de apnea-hipoapnea obstructiva del sueño. El tratamiento médico iniciado preTH se logra suspender en el posTH en un grupo de pacientes.

### ***Disfunción renal***

El síndrome hepatorenal es una complicación de pacientes cirróticos con enfermedad avanzada y asociada a alta mortalidad sin trasplante que se logra reflejar en el puntaje de MELD real antes del tratamiento médico. Se debe hacer un correcto diagnóstico diferencial de otras causas de injuria renal aguda (AKI) y de enfermedad renal crónica.

### ***Trasplante combinado hepatorenal***

Se debe indicar en caso de detección de  $FG < 60$  ml/min, AKI con necesidad de terapia de reemplazo renal por más de 8-12 semanas o pacientes con biopsia renal con  $> 30\%$  de fibrosis y glomerulosclerosis.

***Otras situaciones especiales que requieren ajuste a MELD operacional son:*** Ascitis refractaria, encefalopatía crónica o recurrente, enfermedades metabólicas, enfermedad poliústica.

***Otras situaciones excepcionales a ser evaluada en comité para asignación de puntaje son:*** hemorragia recurrente por hipertensión portal sin respuesta a tratamiento, enfermedad de Wilson, Colangiocarcinoma, Polineuropatía familiar amiloidótica, enfermedades vasculares, etc.

## Evaluación pre trasplante

Datos personales del candidato	Nombre, RUT, género, estado civil, nombre cónyuge, dirección, teléfonos, nivel educacional, situación previsional, religión (aceptación de hemoderivados), hospital base, situación habitacional y otros aspectos sociales
Laboratorio general	Grupo ABO, Rh, hemograma, función hepática, electrolitos plasmáticos, creatinina, orina completa y urocultivo, alfafetoproteína en caso de HCC. Detección de drogas en sangre u orina en casos necesarios
Evaluación hepatológica	Valorar función hepática, etiologías tratables previo al trasplante, complicaciones de la cirrosis, hábitos, historia de vacunas, peso y talla, estudio imagenológico con ecotomografía doppler hepático para valorar la permeabilidad y dirección del flujo portal, signos de hipertensión portal y lesiones focales. TAC de abdomen trifásico o Resonancia con contraste especialmente para descartar y caracterizar lesiones focales
Evaluación infectológica	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Descartar infección aguda, gravedad y tratamiento requerido previo al THO</li> <li>• Desfocación infecciosa dental con transfusión de hemoderivados si requiere</li> <li>• Pesquisa de infecciones virales latentes. Hepatitis B (antígeno de superficie (HBsAg), anticore total (anti HbC), hepatitis C (anticuerpo), Citomegalovirus (Ig G), Epstein Barr (Ig G), HTLV 1 y 2</li> <li>• Sífilis: VDRL o RPR</li> <li>• Pesquisa de infecciones parasitarias como Chagas (serología), Toxoplasmosis (serología)</li> <li>• Detección de VIH. Aquellos diagnosticados deben tener función inmune adecuada [(CD4 &gt; 100/μL) y carga viral indetectable</li> <li>• Detección de tuberculosis latente (antecedentes, Rx de tórax, PPD o medición de IFNα por medio de <i>Quantiferon</i> o <i>Elispot</i>) e inicio de profilaxis pre trasplante</li> <li>• Vacunación pre THO para <i>Pneumococcus</i>, <i>Influenzae</i>, varicela, difteria, <i>B. pertussis</i> y tétano</li> <li>• Vacunar para prevenir hepatitis A y B en quienes no tengan la inmunidad (IgG hepatitis A y anti antígeno de superficie virus B (negativo o título bajo)</li> </ul>
Evaluación nutricional	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Desnutrición: Prevalencia de hasta 70% de caquexia y se asocia a peor sobrevida post TH. La medición por parámetros clínicos y biológicos es errática en contexto de la falla hepática y nuevos parámetros como la sarcopenia medida por masa del psoas en TAC han demostrado utilidad. No hay intervenciones ni protocolos establecidos de suplementación. Es fundamental evitar la restricción incorrecta de proteínas y complementar con nutrición enteral idealmente</li> <li>• Obesidad: En casos de obesidad con IMC &gt; 40 y componentes de síndrome metabólico es importante su corrección dado que se asocia a mayor riesgo de complicaciones y peores resultados post THO</li> </ul>
Evaluación por psiquiatría	Valorar estabilidad psicológica, expectativas razonables y buena adherencia a las indicaciones médicas. Descartar adicciones al alcohol y otras sustancias
Evaluación broncopulmonar	Gases arteriales, estudio de función pulmonar (espirometría pre y post broncodilatador) e imágenes de tórax (radiografía de tórax AP y Lateral, TAC de tórax)

Evaluación cardiológica	Electrocardiograma y ecocardiograma de superficie (función ventricular, estimación de PAPS, test de burbujas). En aquellos con factores de riesgo cardiovascular (hipertensos, diabéticos, tabaquismo, edad > 50 años, antecedentes familiares de cardiopatía coronaria y dislipidemia) se realiza estudio de isquemia con stress farmacológico (dobutamina, dipiridamol) por dificultades en el ejercicio físico aeróbico y según dicho resultado la necesidad de coronariografía. En aquellos con $\geq 2$ factores de riesgo se ha comenzado a utilizar para estudio el angioTAC coronario con medición de calcio
Evaluación de disfunción renal	Es fundamental determinar la etiología (sepsis intercurrente, hipovolemia, enfermedad renal parenquimatosa, síndrome hepatorenal o enfermedad renal crónica) y pronóstico dado que se asocia a mayor mortalidad. Es importante identificar a aquellos paciente que se beneficien de un trasplante combinado hepatorenal
<p>Pesquisa de cáncer según edad, sexo y factores de riesgo (alcohol, tabaco, antecedentes familiares y patologías propias)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Colonoscopia anual en pacientes con CEP y enfermedad inflamatoria intestinal</li> <li>• Colonoscopia a partir de 50 años en población con riesgo promedio o antes en caso de poliposis familiares y otros factores de riesgo</li> <li>• Evaluación ginecológica con PAP, ecografía transvaginal, mamografía y ecografía mamaria</li> <li>• Evaluación urológica con antígeno prostático y ecografía vesicoprostática</li> <li>• En aquellos fumadores y/o alcohólicos la evaluación de la cavidad bucal, oídos, faringe, además de la nasofibroscofia por el especialista son útiles</li> <li>• Pacientes portadores de neoplasias extrahepáticas deben recibir tratamiento definitivo idealmente, tener un adecuado periodo de seguimiento y sobrevida libre de tumor antes del enlistamiento. Este periodo dependerá del tipo de tumor y la evidencia de la eficacia del tratamiento</li> </ul>
Evaluación quirúrgica	Desafíos técnicos como cirugía abdominal previa, trombosis portal y su extensión. Discutir opciones con donante vivo y split liver en casos de latencia prolongada hasta el trasplante
Evaluación por anestesia	Especialmente importante en pacientes de alto riesgo quirúrgico por patología médica
Evaluación metabólica ósea	Densitometría ósea y determinación de nivel plasmático de vitamina D y calcemia pre THO

## Manejo general

Dado el creciente número de trasplantados el manejo general de estos pacientes involucra a distintos profesionales de salud. Debemos ser capaces de reconocer y manejar en forma óptima complicaciones incluyendo la disfunción hepática. Se recomienda monitorización rutinaria de pruebas hepáticas, hemograma, glicemia, creatinina y niveles plasmáticos de inmunosupresores. La periodicidad de los controles es mayor en posTH inmediato. Si se detecta alguna alteración de pruebas hepáticas se avanza con el estudio imagenológico siendo de muy alto rendimiento la ecografía abdominal con doppler y en casos de sospecha de complicación biliar la colangiografía resonancia. Frente a la sospecha de rechazo éste debe estudiarse con una biopsia hepática.

## Inmunosupresión (IS)

El objetivo principal de la inmunosupresión (IS) es prevenir o reducir el riesgo de rechazo y tratarlo si ocurriese. La diana principal de la IS es la vía de la IL-2 de los linfocitos T. El rango terapéutico de seguridad de los IS es estrecho y tiene una gran variabilidad interindividual para evitar el rechazo y a la vez prevenir complicaciones. En comparación con otros órganos sólidos, el nivel de IS requerida para el trasplante hepático es menor dado que el hígado es un órgano inmunoprivilegiado.

Los clínicos son quienes deben estimar el riesgo de rechazo en base a condiciones preTHO (edad, patología de base, comorbilidad, etc.), la evolución en el posTH (episodios de rechazo, tiempo desde el trasplante, etc.) así como otras condiciones actualmente en estudio (biomarcadores de inmunotolerancia) y deben definir el grado de IS necesario para cada paciente en particular (“IS a la carta”). Se utilizan distintas familias de IS con distintos mecanismos de acción para disminuir los efectos colaterales de cada uno.

Familia de inmunosupresor	Droga	Característica	Efectos adversos
Inhibidor de calcineurina (IC)	Tacrolimus (FK) Ciclosporina (CsA)	Piedra angular de la IS	Hipertensión arterial, dislipidemia, diabetes mellitus, hiperuricemia, disfunción renal, neurotoxicidad, osteoporosis
Antimetabolito	Azatioprina, Mycofenolato	Se asocia frecuentemente a IC	Efectos gastrointestinal (náuseas, vómitos, diarrea), supresión de la médula ósea
Inhibidor de mTOR	Rapamicina, Everolimus	Alternativa frente a nefro y neurotoxicidad. Permite reducir o suspender IC. Mayor riesgo de rechazo. Efectos protectores oncogénicos en discusión	Dislipidemia, proteinuria, alteración de la cicatrización de heridas, úlceras aftosas
Corticoesteroide	Prednisona	Muy utilizado en inducción y manejo de rechazo celular	Hipertensión arterial, dislipidemia, diabetes mellitus, osteoporosis

Existe un aumento gradual de uso de IS de inducción para evitar algunos de los efectos tóxicos de IC y esteroides a dosis elevadas en la fase temprana del TH, considerando que, por la actual priorización en trasplante los receptores tienen más disfunción renal asociada. El más ampliamente utilizado es basiliximab, anticuerpo monoclonal humanizado quimérico anti receptor de IL-2. No hay diferencias en tasa de rechazo, pérdida de injerto ni sobrevida con su utilización y permite menos disfunción renal al utilizarse dosis reducidas e inicio más tardío de los IC.

## Interacciones farmacológicas

La medición de niveles de IS es práctica habitual. Se utilizan distintas mediciones: niveles valle, concentración máxima y área bajo la curva. La medición es especialmente importante cuando hay riesgo de interacciones farmacológicas.

## Inhibidores de calcineurina

Ciclosporina y tacrolimus son metabolizados en el hígado por el sistema CYP450 3A. Cualquier sustancia que afecte la acción del CYP450 3A puede alterar las concentraciones plasmáticas de estos inmunosupresores aumentando su riesgo de toxicidad o de rechazo.

Inhibidores del citocromo (↑ niveles de FK y CsA)	Inductores del citocromo (↓ niveles de FK y CsA)
Bloqueadores de calcio no dihidropiridínicos (diltiazem y verapamilo)	Anticonvulsivantes (fenitoína, fenobarbital, carbamazepina)
Antifúngicos (azoles)	AntiTBC (rifampicina, isoniazida)
Macrólidos (claritromicina, eritromicina)	Antiagregante (ticlopidina)
Antirretrovirales (inhibidor de proteasa)	Antirretrovirales (efavirenz, nevirapina)
Otros: pomelo	Hierba de san Juan

## *mTOR*

Corresponden a la rapamicina y su análogo sintético el everolimus. El fármaco activo se metaboliza por citocromo P450 3A, por lo cual es afectado por las mismas drogas que afectan a IC. Rapamicina reduce la actividad del citocromo aumentando las concentraciones plasmáticas de IC en uso concomitante y su toxicidad.

## *Antimetabolitos (Micofenolato y azatioprina)*

En general no tienen efecto significativo sobre la actividad del citocromo, por tanto, las interacciones no son relevantes. Al usar alopurinol concomitante con azatioprina se inhibe el metabolismo de la azatioprina, pudiendo acumularse metabolitos tóxicos generando efectos adversos.

## *Esteroides*

Sin interacciones farmacológicas relevantes.

## Complicaciones postrasplante

La mayoría de las muertes postTH ocurren en el período temprano. Infecciones y complicaciones quirúrgicas intra y perioperatorias corresponden al 60% de las pérdidas de injertos y muertes en el primer año. Complicaciones cardiovasculares y neoplasias “de novo” son las principales causas de muerte tardía. La recurrencia de la hepatitis C posTH con disfunción tardía y severa del injerto es causa de su pérdida, pero con

las nuevas terapias antivirales de alta eficacia para eliminar el virus, el pronóstico ha cambiado y debe haber precaución respecto de interacciones entre antivirales e inmunosupresores.

### ***Etiología de complicaciones según tiempo transcurrido desde el TH***

<b>&lt; 1 mes postTH</b>	<b>1-12 meses postTH</b>	<b>&gt; 12 meses postTH</b>
Disfunción primaria del injerto	Rechazo	Rechazo
Complicaciones vasculares (trombosis arteria hepática, trombosis portal, obstrucción drenaje venoso hepático, estenosis, etc.)	Recurrencia de la enfermedad primaria	Recurrencia de la enfermedad primaria
Complicaciones biliares (filtraciones o <i>leaks</i> , biliomas, estenosis de las anastomosis, estenosis biliares difusas, barro, casts y litiasis)	Complicaciones vasculares	Enfermedad hepática "de novo" (ej EHGNA, etc.)
Infecciones (neumonía, infección asociada a catéter y herida operatoria)	Infecciones oportunistas (citomegalovirus, etc.)	Infecciones adquiridas en la comunidad y por CMV (ej: en caso de mayor inmunosupresión)

### **Seguimiento a largo plazo**

#### ***Complicaciones médicas de la IS***

- Hipertensión arterial.
- Diabetes mellitus "de novo".
- Nefrotoxicidad.
- Morbilidad cardiovascular.

#### ***Neoplasias "de novo"***

La incidencia es 2 a 4 veces mayor que en la población general y se asocia a la exposición prolongada a la IS. El riesgo es de 10% el primer año del trasplante, llegando a ser 87% a 15 años postTH. Un tercio de las neoplasias son cánceres de piel no melanoma, seguido de los linfoma postrasplante y tumores sólidos. Estas neoplasias son más agresivas y con mayor tasa de mortalidad asociada al cáncer que la población general. Programas de tamizaje basados en población general deben individualizarse según las características del trasplantado (ej. tabaquismo, etc.).

#### ***Vacunación***

Su administración antes de los 3 meses postTH probablemente no tenga mayor beneficio debido al mayor grado de inmunosupresión en dicho período. En los trasplantados no se recomienda las vacunas vivas (sarampión, rubéola, parotiditis, varicela). Las vacunas recomendadas son: 1 booster de DPT (difteria, *B. pertussis*, tétano), neumococo, influenza anual, hepatitis A y hepatitis B, sino fueron previamente administradas.



## Referencias

1. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical practice Guidelines: Liver transplantation. *J Hepatol* 2016; 64: 433-85.
2. Díaz L, Robles C, Norero B, et al. Sistema MELD para priorización de trasplante hepático en Chile: Resultados a tres años de su inicio. Estudio colaborativo Programas de Trasplante Hepático de Chile, Instituto de Salud Pública y Coordinadora Nacional de Trasplante. *Gastroenterol latinoam* 2015; 26: TL55.
3. Ministerio de Salud, Chile. Normas para la inscripción en la lista de espera y asignación de órganos en trasplante hepático en Chile. 2016. [www.minsal.cl](http://www.minsal.cl)
4. Artru F, Louvet A, Mathurin P. Liver transplantation for patients with alcoholic hepatitis. *Liver International* 2017; 37: 337-9.
5. Díaz G, Zerillo J, Singhal A, et al. Report of the 22<sup>nd</sup> annual Congress of the International Liver Transplantation Society. *Transplantation* 2017; 101: 252-9.
6. Sarin S, Kumar M, Lau G, et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update. *Hepatology* 2016; 62: 1-98.
7. Martin P, DiMartini A, Feng S, et al. Evaluation for liver transplantation in adults: 2013 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. *Hepatology* 2014; 59: 1144-65.
8. Fenkel J, Haleboua-Demarzio D. Management of the liver transplant recipient: approach to allograft dysfunction. *Med Clin North Am* 2016; 100: 477-86.
9. Orozco R, Benavente D. Interacciones farmacológicas en trasplante. *Rev Med Clin Condes* 2010; 21: 248-53.

---

# LITIASIS BILIAR

---

*Dr. Juan Francisco Miquel Poblete*

## **Epidemiología**

La colelitiasis por cálculos de colesterol es una enfermedad de interés permanente en la medicina occidental por su alta prevalencia y por el alto costo que representa para los sistemas de salud. En Chile, esta patología corresponde a un tercio de las intervenciones quirúrgicas anuales, con una tasa de colecistectomía de ~40.000 por año. Se estima que estas tasas están muy por debajo de los estándares internacionales de acuerdo a nuestra realidad epidemiológica. Las prevalencias más altas se observan en poblaciones latinas con ancestro amerindio, siendo particularmente frecuente en Chile, donde se ha demostrado una frecuencia de 38,5 y 17,2% en mujeres y hombres mayores de 20 años, respectivamente. A partir de los 50 años, la frecuencia de colelitiasis es aún más elevada alcanzando hasta 60% en mujeres y 50% en hombres (Figura 1). Además, en Chile existe un gradiente étnico en la prevalencia de la enfermedad, observándose una cifra mayor en nuestras poblaciones originarias (Ej: mapuche), susceptibilidad a desarrollar colelitiasis que es compartida por otras poblaciones originarias de América.

La composición de los cálculos biliares en poblaciones occidentales es predominantemente de colesterol (> 85%). El desarrollo de este tipo de cálculos está asociado a alteraciones metabólicas presentes en el contexto de sobrepeso u obesidad (Ej: resistencia a insulina). Además, datos recientes sugieren la existencia de una asociación entre la presencia de cálculos biliares con enfermedades cardiovasculares y enfermedad hepática grasa no alcohólica.

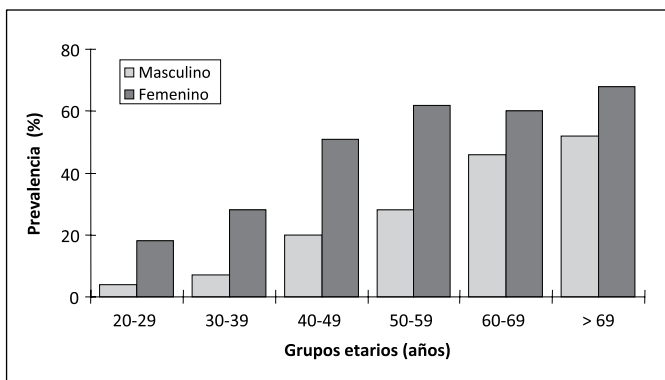
Dada la pandemia global de sobrepeso y obesidad, que también afecta a nuestro país que exhibe cifras de prevalencia alarmantes en población adulta y pediátrica, es esperable que la prevalencia de colelitiasis se incremente en las décadas futuras.

## **Factores de riesgo**

1. Factores de riesgo no modificables: Edad, sexo femenino, ancestro amerindio, factores genéticos (heredabilidad).
2. Factores de riesgo potencialmente modificables: Obesidad, resistencia insulínica, diabetes mellitus, baja brusca de peso en obesos mórbidos, vida sedentaria, embarazos frecuentes, niveles bajo de colesterol HDL bajo, hipertrigliceridemia, empleo de drogas hipolipemiantes (Ej: clofibrato).

## **Prevención**

No existe evidencia sólida que avale la eficacia de ninguna medida de prevención primaria de colelitiasis. Sin embargo, algunos estudios epidemiológicos han sugerido



**Figura 1.** Prevalencia de colelitiasis por sexo y edad en población hispana chilena (1995).

que las siguientes medidas pudieran disminuir las tasas de colecistectomía y/o la incidencia de litiasis biliar en la población de riesgo:

- Actividad física regular (> 10 h metabólicas equivalentes a la semana).
- Baja de peso lenta en sobrepeso/obesidad (< 1,5 kg/semana).
- Consumo regular de nueces y/o almendras.
- Consumo regular de café cafeinado.
- Consumo de vitamina C.
- Evitar ingesta de azúcares refinadas o con elevado índice glicémico.

## Formas de presentación clínica

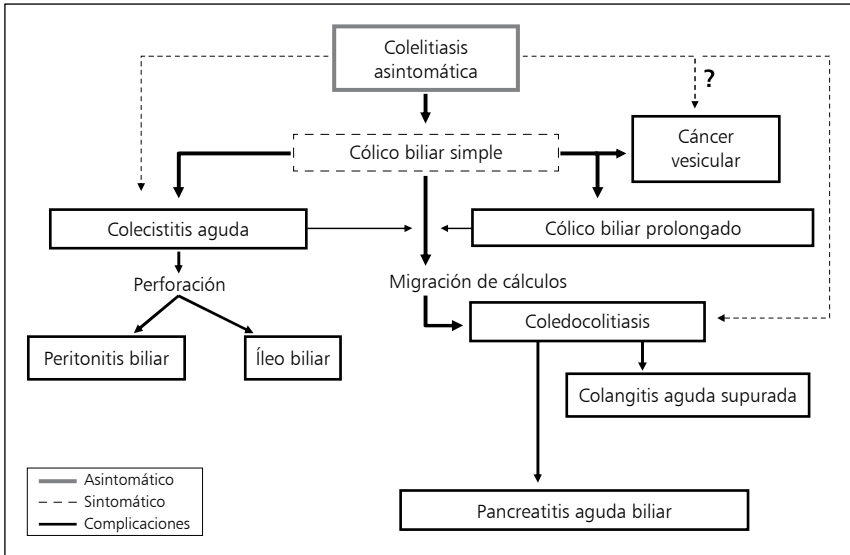
Los datos anamnésticos, examen físico, estudio de imágenes y laboratorio, permiten configurar tres etapas de presentación clínica: El estado asintomático, el estado sintomático y la etapa de complicaciones (Figura 2).

### 1. Colelitiasis asintomática

La mayoría de los pacientes con colelitiasis (50 a 80%) no tienen síntomas específicos atribuibles a esta enfermedad o pueden tener síntomas digestivos atribuibles a otras enfermedades digestivas crónicas altamente prevalentes como dispepsia y síndrome de intestino irritable (litiasis asintomática en pacientes sintomáticos). La tasa de conversión desde un estado asintomático a sintomático no complicado (ej. aparición de cólico biliar simple) se ha estimado en 1 a 2% anual en poblaciones anglosajonas, y en 3 a 4% anual en población chilena. Las complicaciones agudas se desarrollan entre 0,1 a 0,3% de los sujetos portadores asintomáticos por año, pudiendo esta frecuencia ser mayor en poblaciones de prevalencia elevada como la de nuestro país.

### 2. Colelitiasis sintomática no complicada (cólico biliar simple)

El único síntoma específico atribuible a colelitiasis es el denominado cólico biliar. Este síntoma puede ser descrito como aquella crisis de dolor abdominal de más de 15 minutos y hasta 4 horas de duración con las siguientes características:



**Figura 2.** Formas clínicas de presentación de la litiasis biliar.

- Localización:** en epigastrio y/o hipocondrio derecho, pudiendo en ocasiones irradiarse al dorso derecho.
- Intensidad:** al menos un episodio debe haber sido de una intensidad tal que limite la actividad diaria, motive el empleo de drogas analgésicas y/o una consulta médica de urgencia. Generalmente se asocia a vómitos que no alivian las molestias.
- Temporalidad:** aparece 1 a 3 horas después de una comida o en la noche y nunca se asocia a diarrea.

### 3. Colelitiasis sintomática complicada

#### *Colecistitis aguda*

El cólico biliar complicado con colecistitis aguda se caracteriza por ser más prolongado (horas o incluso días de duración); sólo cede parcial y transitoriamente con analgésicos, y recidiva de manera precoz. Con frecuencia se acompaña de vómitos, escalofríos y fiebre. A menudo el dolor ocupa todo el hemiabdomen superior y se irradia en faja al dorso. El examen del abdomen muestra frecuentemente defensa muscular involuntaria o una masa dolorosa en la región vesicular con tope inspiratorio (signo de Murphy). Los exámenes de laboratorio pueden mostrar leucocitosis y desviación a izquierda en el hemograma y algunos signos de deshidratación (Ej: BUN elevado). Ocasionalmente puede existir una elevación moderada de amilasa sérica (< 1.000 U/L). Hasta 25% de los casos de colecistitis aguda presentan ictericia durante su evolución, ya sea por una coledocolitiasis asociada, por la compresión del colédoco por un cálculo vesicular grande enclavado en el bacinete o a una colestasia por endotoxinas bacterianas. Esta complicación constituye una emergencia médica

y el tratamiento recomendado es la colecistectomía precoz (dentro de 48 a 96 h), idealmente laparoscópica.

Un cuadro de colecistitis aguda no tratada puede resolverse espontáneamente en aproximadamente el 50% de los pacientes en 7 a 10 días o bien evolucionar al desarrollo de un empiema o perforación vesicular, excepcionalmente fulminante, generando una peritonitis biliar o más frecuentemente con un plastrón ya establecido, constituyéndose un absceso perivesicular. La fístula biliodigestiva se establece cuando este plastrón se comunica con el tubo digestivo. El paso de un cálculo grande al duodeno a través de estas fistulas puede conducir a un íleo biliar. Todas estas complicaciones son de tratamiento quirúrgico, requiriendo los cuadros infecciosos de tratamiento antibiótico asociado de amplio espectro.

### *Coledocolitiasis*

En aproximadamente 5 a 10% de los pacientes con litiasis vesicular sintomática, coexisten cálculos en la vía biliar. La forma clásica de presentación de la coledocolitiasis es la coexistencia de dolor, ictericia y fiebre. Sin embargo, esta tríada sólo se observa en un tercio de los pacientes. Los exámenes de laboratorio hepático generalmente muestran evidencias de colestasia y elevación transitoria de aminotransferasas que pueden llegar a valores de 500 U/L o más. Desde un punto de vista clínico, *la existencia de ictericia asociada a dolor abdominal tipo cólico biliar debe hacer pensar, como primera posibilidad, en una obstrucción de la vía biliar*. A su vez, todo paciente con dolor abdominal tipo cólico biliar asociado a **elevación transitoria** (por sólo 3-5 días) de transaminasas (con o sin hiperbilirrubinemia), tiene como primera posibilidad diagnóstica una obstrucción transitoria de la vía biliar.

### *Colangitis bacteriana aguda (o colangitis supurada)*

Al sobrevenir el enclavamiento de un cálculo coledociano en la ampolla de Vater, suele desencadenarse una infección aguda que asciende por la vía biliar pudiendo constituir un cuadro séptico grave. Esta complicación de la litiasis biliar constituye una urgencia médico-quirúrgica. Los síntomas más frecuentes de la colangitis supurada son el dolor en el hipocondrio derecho, ictericia y fiebre acompañada por escalofríos. Esta combinación de síntomas está presente en 50 a 70% de los casos y se conoce como *triada de Charcot*. A las pocas horas de evolución aparece un compromiso hemodinámico que puede evolucionar hacia el *shock* séptico, y alteraciones de conciencia que pueden llegar al coma (10% de los casos). La mortalidad global es de 5%, pudiendo ser de hasta 40% en pacientes con patología asociada.

Otras complicaciones de alta mortalidad de la colelitiasis son la pancreatitis aguda biliar y el desarrollo de cáncer vesicular, los cuales serán discutidos en otros capítulos.

## **Diagnóstico (Figura 3)**

### ***Ecografía abdominal***

Es el examen de elección para demostrar colelitiasis. Es no invasivo, de bajo costo, y permite ver cálculos  $\geq 5$  mm de diámetro con una sensibilidad y especifici-

dad de 95%. La ecografía nos puede entregar información adicional relevante para la toma de decisiones terapéuticas: tamaño, número y volumen de cálculos, grosor de la pared, presencia de pólipos, distensibilidad y eventualmente función contráctil de la pared vesicular. Sin embargo, debe tenerse presente que la ecografía abdominal tiene baja sensibilidad para microlitiasis (cálculos de 1-4 mm), que pueden ser causantes de cólicos biliares y complicaciones como pancreatitis recurrentes y colecistitis “acalculosa”. La endosonografía y/o el examen microscópico de la bilis (mediante sondeo duodenal) pueden detectar microlitiasis con elevada sensibilidad y especificidad en 70 a 90% de los casos. La ecografía abdominal puede certificar el diagnóstico de colecistitis aguda, en 85 a 96% de los casos. Los hallazgos de mayor utilidad son la presencia de un cálculo impactado en el bacinete vesicular con una vesícula biliar distendida y con paredes engrosadas ( $> 3$  mm) y con doble halo (70% de los casos). La ecografía puede mostrar signos específicos de obstrucción de la vía biliar como un colédoco dilatado ( $> 6-7$  mm con vesícula *in situ*;  $\geq 9$  o 10 mm en colecistectomizados) o incluso mostrar una imagen hiperecogénica en su interior sugerente de litiasis, sin embargo, esto ocurre en no más del 40% de los casos.

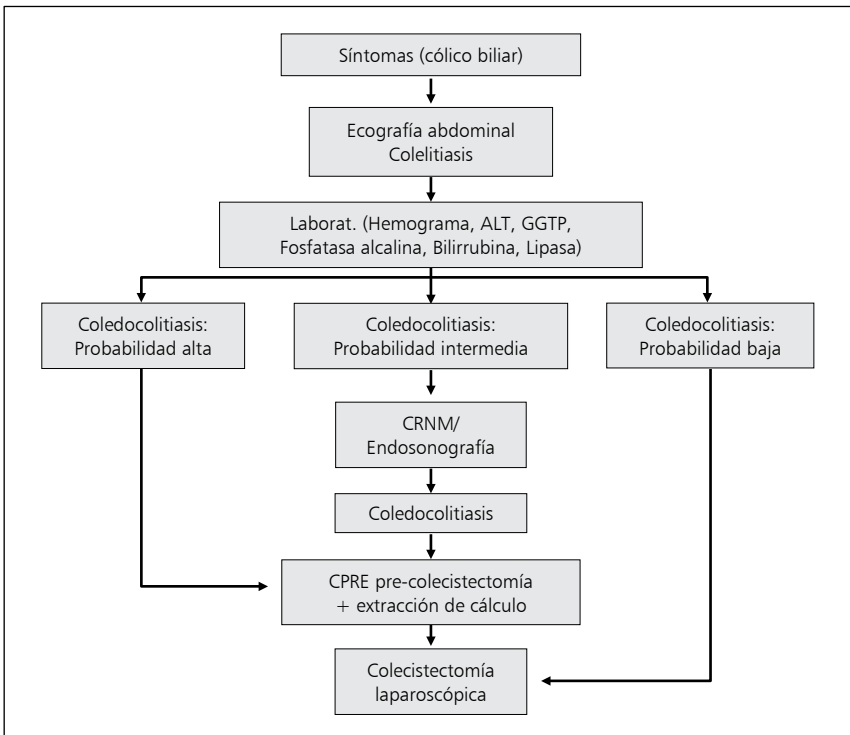


Figura 3. Algoritmo para el diagnóstico y tratamiento de enfermedad litiasica sintomática.

### **Colangiografías**

Estas técnicas radiológicas permiten evidenciar cálculos en los conductos biliares principales mediante el uso de medios de contraste que son introducidos directamente a través del hígado (transparietohepática) o más frecuentemente por vía endoscópica en forma retrógrada por la ampolla de Vater (colangio-pancreatografía-retrógrada-endoscópica CPRE). Actualmente disponemos de técnicas no invasivas de alto rendimiento utilizando resonancia nuclear magnética (colangio-resonancia CRNM) y el ultrasonido endoscópico (endosonografía). Se recomienda que la CPRE sea la técnica de elección en pacientes con elevada probabilidad pre-test de coledocolitiasis (vía biliar dilatada, elevación de bioquímica hepática), ya que el balance riesgo/beneficio la favorece, al tiempo que puede ser diagnóstica y terapéutica. Diversos estudios han demostrado que la CRNM y la endosonografía tienen rendimientos similares y son los exámenes de elección en enfermos con una probabilidad pre-test intermedia de coledocolitiasis. Estos exámenes menos invasivos permiten seleccionar a quienes se beneficiarán con una CPRE con fines terapéuticos y así evitar exponerlos a riesgos de complicaciones asociadas a esta técnica invasiva (Figura 3).

### **Otras técnicas**

La colecistografía oral ha sido desplazada por la ecografía abdominal. Una radiografía simple de abdomen puede ser útil para visualizar cálculos vesiculares calcificados (poco frecuentes), una pared vesicular calcificada (denominada vesícula en porcelana) o complicaciones como aire en la vía biliar (*neumobilia* por una fistula bilio-digestiva), o íleo mecánico por obstrucción intestinal producida por un cálculo biliar impactado generalmente en la válvula ileocecal (íleo biliar).

## **Tratamiento**

### **Colelitiasis asintomática**

Estudios poblacionales realizados en países de baja prevalencia muestran que los cálculos asintomáticos poseen una evolución benigna y no requieren ser tratados desde un punto de vista costo/beneficio. Sin embargo, estos estudios fueron efectuados en la era de la colecistectomía clásica, y no existen estudios aleatorizados y controlados que comparen la colecistectomía laparoscópica *versus* no-cirugía en pacientes con litiasis silente. En Chile, la tasa de conversión de pacientes asintomáticos a un estado sintomático o el desarrollo de complicaciones ha sido estimada en aproximadamente 5% anual, lo que sugiere que los pacientes chilenos tendrían una evolución más "agresiva" que la observada en países de baja prevalencia (Nervi F, Miquel JF. y cols., datos no publicados). Esta observación apoyaría una conducta más proclive a la colecistectomía profiláctica en sujetos asintomáticos. Esta tendencia se ve reforzada por la alta prevalencia de cáncer vesicular en nuestra población. Sin embargo, nuestra realidad epidemiológica nos indica que las tasas de colecistectomías en pacientes sintomáticos está muy por debajo de estándares internacionales, y por ahora, los esfuerzos en nuestro país *deben estar centrados en solucionar primero y oportunamente el problema de todos los litiasicos sintomáticos. Esto ha sido reconocido por el Ministerio de Salud de Chile que incluyó la colelitiasis en su programa de Garantías Explícitas de Salud*

(GES/AUGE) bajo el acápite “Colecistectomía preventiva del cáncer de vesícula biliar”. Sin perjuicio de lo anterior, existen algunas recomendaciones universalmente aceptadas de colecistectomía en pacientes asintomáticos (Tabla 1).

### ***Colelitiasis sintomática no complicada***

Una vez presentado un cólico biliar simple existe 60-70% de probabilidades que dicho síntoma recurra en el futuro próximo (2 años). A su vez, la probabilidad que el nuevo episodio se presente como un cólico biliar complicado es 1-5% por año. La colecistectomía laparoscópica electiva, es el único tratamiento definitivo. El uso de antiinflamatorios no esteroideos puede disminuir el riesgo de progresión desde cólico biliar simple a colecistitis aguda y, en consecuencia, se recomienda su uso precoz. Nuestro país ha reconocido la realidad epidemiológica de esta enfermedad al incorporarla al AUGÉ, pero en forma restrictiva: colecistectomía oportuna en pacientes beneficiarios litiasicos sintomáticos entre 35 y 49 años (con sospecha se tiene acceso a examen diagnóstico ecográfico, y con diagnóstico confirmado al tratamiento). Se espera que esta intervención garantizada contribuya a disminuir las complicaciones asociadas a litiasis biliar (cáncer vesicular y otras) en las décadas venideras ([www.minsal.cl](http://www.minsal.cl)).

### ***Colecistitis aguda***

El tratamiento de la colecistitis aguda es quirúrgico, excepto en los raros casos en que hay contraindicación quirúrgica absoluta por patología concomitante. Es recomendable el uso de antibióticos aunque no haya evidencia de infección, pues disminuyen

**Tabla 1. Indicaciones recomendadas de colecistectomía profiláctica en pacientes litiasicos asintomáticos**

• Coledocolitiasis asociada
• Pólipo vesicular asociado
• Vesícula en porcelana
• Lumen vesicular no visualizado en ecografía (WES)
• Cálculos grandes (> 2,5 cm)
• Volumen de cálculos múltiples > 6 ml
• Antecedentes familiares de cáncer vesicular
• Otras aconsejables: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Colecistectomía al pasar, en cirugías abdominales por otras causas (cirugía vascular, gastrectomía, otras).</li> <li>- Detección a edades tempranas de la vida (&lt; 15 años)</li> <li>- Alta ruralidad</li> <li>- Poblaciones con alta incidencia de cáncer vesicular (Mapuches)</li> <li>- Temor del paciente a desarrollar cáncer vesicular</li> </ul>



las complicaciones. Estudios de RCT recomiendan la colecistectomía laparoscópica precoz (dentro de las 48 a 96 h) como la terapia de elección, dependiendo del grado de competencia del equipo quirúrgico. Efectuar la cirugía más tardíamente se asocia sólo a estancias hospitalarias más prolongadas. La colecistectomía clásica continúa siendo una conducta frecuente y válida en nuestro medio, si se carece de laparoscopia.

En casos que exista una contraindicación quirúrgica absoluta, la práctica de una colecistostomía percutánea puede ser una acción de salvataje.

### ***Coledocolitiasis simple***

La historia natural de la coledocolitiasis asintomática difiere universalmente de la colelitiasis asintomática, ya que 75% se hará sintomática en algún momento de su evolución y puede debutar con complicaciones. El objetivo del tratamiento es extraer los cálculos, y la forma como esto se realice dependerá de las condiciones del paciente por un lado, como de los recursos técnicos disponibles en cada centro asistencial.

Si el paciente presenta *coledocolitiasis asociada a colelitiasis*, y la presencia de cálculos coledocianos ha sido establecida previo a una intervención quirúrgica, el procedimiento más aceptado en la actualidad es intentar la extracción de los cálculos por vía endoscópica (CPRE asociada a papilotomía y extracción endoscópica de cálculos), para luego proceder a la colecistectomía laparoscópica. Si el diagnóstico de coledocolitiasis ha sido establecido durante la realización de una colecistectomía (mediante una colangiografía intraoperatoria), se puede programar una extracción diferida de los cálculos coledocianos por vía endoscópica. En algunos centros se realiza coledocotomía laparoscópica, lo que permite realizar ambos procedimientos en un solo tiempo, sin embargo, es una intervención altamente demandante y requiere mayor experiencia. Si no se cuenta con CPRE o el paciente tiene contraindicación para realizar una cirugía laparoscópica, se puede resolver ambas condiciones con cirugía clásica, realizando una coledocotomía intraoperatoria para extraer los cálculos; esta alternativa requiere dejar en la vía biliar un drenaje (sonda-T) para evitar una complicación postoperatoria (biliperitoneo).

Si el ***paciente tiene coledocolitiasis, pero no tiene vesícula biliar in situ*** (colecistectomía previa), la forma más conveniente de extraer los cálculos de la vía biliar es por vía endoscópica (CPRE más papilotomía y extracción de cálculos). Si no es posible extraer los cálculos por CPRE (cálculos muy grandes, limitaciones técnicas, etc.) o no se dispone de esta técnica en el centro respectivo, deberá procederse con cirugía clásica abierta. Si no existe evidencia clínica de infección no se recomienda el uso de antibióticos profilácticos previo a la CPRE.

Al igual que otras áreas de la medicina, la cirugía mínimamente invasiva (laparoscópica y endoscópica) es un área de rápido desarrollo tecnológico y conceptual, por lo cual las actuales recomendaciones basadas en evidencias serán necesariamente dinámicas y susceptibles de cambios.

### ***Colangitis aguda***

El tratamiento consiste en medidas de soporte general (cardiovascular, hidroelectrolítico, ácido-base) e inicio de tratamiento antibiótico parenteral (cubriendo gérmenes gram negativos y anaerobios). Debe procederse a drenar la vía biliar infectada dentro

de las primeras 72 h de evolución, ya sea por vía endoscópica (CPRE) o cirugía abierta, procedimiento que debe ser realizado en forma urgente si el paciente se presenta con un *shock* séptico grave o evoluciona tórpidamente con el tratamiento inicial. Si no es posible extraer los cálculos en una primera oportunidad, se puede instalar una prótesis biliar mediante CPRE, lo que permite drenar la vía biliar infectada y una vez resuelto el cuadro séptico se puede volver a intentar extraer los cálculos.

## Referencias

1. Miquel J, Covarrubias C, Villaroel L, et al. Genetic epidemiology of cholesterol cholelithiasis among Chilean Hispanics, Amerindians and Maoris. *Gastroenterology* 1998; 115: 937-46.
2. Amigo L, Zanlungo S, Mendoza H, et al. Risk factors and pathogenesis of cholesterol gallstones: state of the art. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 1999; 3: 241-6.
3. Lammert F, Gurusamy K, Ko C, et al. Gallstones. *Nat Rev Dis Primers* 2016; 2: 16024.
4. European Association for the Study of the Liver (EASL). EASL Clinical Practice Guidelines on the prevention, diagnosis and treatment of gallstones. *J Hepatol* 2016; 65: 146-81.
5. Portincasa P, Di Ciaula A, de Bari O, et al. Management of gallstones and its related complications. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2016; 10: 93-112.
6. Attili A, De Santis A, Capri R, et al. The Natural history of gallstones: The GREPCO Experience. *Hepatology* 1995; 21: 656-60.
7. Friedman G, Raviola C, Fireman B. Prognosis of gallstones with mild or no symptoms: 25 years of follow-up in a health maintenance organization. *J Clin Epidemiol* 1989; 42: 127-36.
8. Gurusamy K, Davidson B. Gallstones. *BMJ* 2014; 348: g2669.
9. Pérez-Ayuso R, Hernández V, González B, et al. Historia natural de la coleditiiasis. Incidencia de colecistectomía en un área urbana y una rural mapuche, en la última década. *Rev Med Chile* 2002; 130: 723-30.
10. Lammert F, Miquel J. Gallstone disease: From genes to evidence-based therapy. *J Hepatol* 2008; 48 (Suppl 1): S124-35.

---

# ENFERMEDADES NO LITIÁSICAS DE LA VÍA BILIAR

---

*Dra. María de los Ángeles Gatica Ureta*

## Introducción

La enfermedad litiásica de vesícula y vía biliar es altamente prevalente en nuestro país siendo el compromiso no litiásico poco frecuente.

Las manifestaciones clínicas son muy similares entre ellas, y su importancia radica en el diagnóstico diferencial. Una buena anamnesis y examen físico, con exámenes de laboratorio habituales nos permiten una aproximación inicial. Las imágenes son un aporte fundamental en el diagnóstico. A menudo una ecotomografía abdominal de buena calidad nos da información muy valiosa. Para afinar el diagnóstico es frecuente que se requieran exámenes radiológicos de alto costo y no siempre disponibles en nuestros sistemas de salud. Esto nos obliga a un uso justificado y razonable, con un planteamiento previo. Bien indicados nos permiten diagnósticos más precisos y realizar intervenciones.

Las patologías que revisaremos a menudo son de resorte del especialista (gastroenterólogo y/o cirujano), sin embargo, todo médico debe tenerlas presentes para una derivación y tratamiento oportuno.

## *Quistes biliares*

Es la dilatación quística congénita del tracto biliar y es poco frecuente (1/10.000 a 1/15.000 hab.). El 80% se diagnostica en la primera década de la vida, incluso *in utero*, y 20% en la edad adulta. Más frecuentes en mujeres de origen asiático.

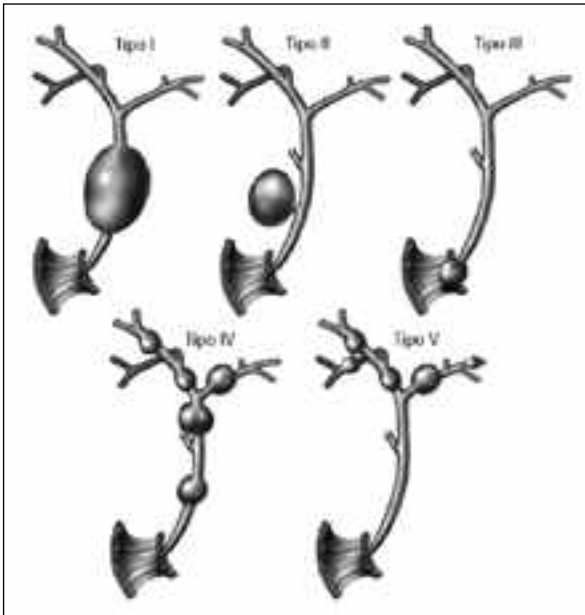
Existen 5 tipos de quistes biliares detallados en la Figura 1.

En niños se presenta con dolor abdominal, ictericia y masa palpable en cuadrante superior derecho. En el adulto produce cuadros bilio-pancreáticos, tales como colelitiasis, colangitis y pancreatitis recurrentes y/o crónica.

Aunque benignos, pueden asociarse a severas complicaciones, incluyendo transformación maligna, colangitis, pancreatitis y colelitiasis. El colangiocarcinoma es muy raro en pediatría, mientras que en adultos su prevalencia es variable (5%), debiendo mantener control y vigilancia de por vida pues, el riesgo se mantiene después de la escisión.

Para el diagnóstico es de primera elección la ecotomografía abdominal, siendo el examen más costo efectivo. En la actualidad se complementa con colangiopancreatografía por resonancia que tiene una sensibilidad de 70-100% y una especificidad de 100% para el diagnóstico y clasificación. Además, permite el diagnóstico de coledocolitiasis y sospechar el desarrollo de colangiocarcinoma. La tomografía axial (TAC) aporta información anatómica relevante y es de elección en enfermedad de Caroli. La CPRE (colangiopancreatografía endoscópica) se reserva sólo para uso terapéutico.

El tratamiento óptimo es la escisión completa del quiste por debajo de la comunicación con el conducto pancreático, colecistectomía y restauración bilioentérica.



**Figura 1.** Clasificación de Todani de los quistes biliares.  
Tipo I: fusiforme.  
Tipo II: divertículo de colédoco.  
Tipo III: coledococele (intramural en el duodeno).  
Tipo IVa: quistes múltiples intra y extra hepáticos.  
Tipo IVb: quistes múltiples extra hepáticos.  
Tipo V (enfermedad de Caroli): quistes múltiples intrahepáticos.

La resección parcial puede disminuir la posibilidad de complicaciones biliopancreáticas, pero no de la malignización. En la enfermedad de Caroli se realiza resección segmentaria y en forma excepcional el trasplante hepático.

### ***Enfermedades adquiridas***

#### ***a. Colecistitis aguda alitiásica***

Enfermedad necroinflamatoria de la vesícula biliar en ausencia de litiasis cuya patogenia es multifactorial. Se produce ectasia de la bilis e isquemia vesicular con respuesta inflamatoria de la pared, eventual necrosis y perforación.

En la literatura se reportan cifras variables entre 2-15% de las colecistitis agudas de origen alitiásico. En pacientes críticos tiene una prevalencia de 0,2-0,4%, pudiendo aparecer en cualquier momento desde su ingreso, en general se observa en mayores de 60 años, siendo más frecuente en hombres que mujeres (2-3:1). Se asocia con ventilación mecánica, trauma, *shock*, grandes quemados, sepsis, cardiocirugía, trasplante de médula y ayuno prolongado. Alcanza una mortalidad del 90%. Puede verse en pacientes ambulatorios con enfermedad vascular avanzada, VIH y otras infecciones. En ellos, la mortalidad es de 10%.

El cuadro clínico es inespecífico, pudiendo presentar dolor en cuadrante superior derecho, fiebre, leucocitosis y alteración de pruebas hepáticas. Rara vez ictericia y masa palpable.

Dada su gravedad, el índice de sospecha debe ser muy elevado. Se deben tomar hemocultivos e iniciar antibióticos de amplio espectro. La ecotomografía es el examen de primera elección, con sensibilidad del 70-90% y especificidad de 90%. Los hallazgos más importantes son el aumento del grosor de la pared, pericolecistitis, barro biliar y gas intramural. Si el diagnóstico no es concluyente, podemos seguir la evolución diaria del paciente. La TAC nos aporta información adicional, pero requiere traslado y no siempre es posible.

La terapia definitiva es la cirugía, colecistectomía laparoscópica en manos entrenadas con conversión oportuna si las condiciones anatómicas lo requieren. Si la situación es de extrema gravedad es posible realizar una colecistostomía y drenaje guiado por ultrasonido.

### b. Colangiopatía en SIDA

Se produce por obstrucción biliar secundaria a una infección, que conduce a la estenosis. Desde la implementación de la terapia antirretroviral su frecuencia ha disminuido de 25 al 1%.

Afecta a pacientes con recuento de CD4 bajo 100/mm<sup>2</sup> y el microorganismo más frecuentemente relacionado es *Cryptosporidium sp.* Otros patógenos son *Microsporidium*, Citomegalovirus y *Cyclospora cayetanensis*.

Los síntomas son dolor en hipocondrio derecho y diarrea, fiebre e ictericia son menos frecuentes. En el perfil hepático hay elevación de GGT (gamaglutamil trans peptidasa) y fosfatasas alcalinas, con leve aumento de transaminasas y bilirrubina. Tener presente que en enfermedad por VIH las pruebas hepáticas se alteran más frecuentemente por drogas, hepatitis viral, hepatitis alcohólica y neoplasias.

La ecotomografía tiene sensibilidad y especificidad cercana al 100% y la CPRE es el examen de mayor especificidad, los hallazgos generalmente son parecidos a los de colangitis esclerosante primaria. Además, puede tener fines terapéuticos en determinados pacientes.

### c. Enfermedades parasitarias

Muy infrecuentes. Todas ellas se manifiestan por obstrucción biliar. En la hidatidosis, la rotura de un quiste hepático hacia la vía biliar produce obstrucción que se expresa por cólico biliar, ictericia y colangitis. El diagnóstico se obtiene por imágenes (ecotomografía, TAC y resonancia) y serología. El tratamiento es quirúrgico. En algunos casos la CPRE con papilotomía y extracción de vesícula-hija desde el colédoco puede ser necesario para resolver la obstrucción de la vía biliar.

*Ascaris lumbricoides* puede obstruir la vía biliar, el diagnóstico es por imágenes y parasitológico en deposiciones. Requiere terapia antiparasitaria y en ocasiones extracción endoscópica.

La obstrucción biliar en la fascioliasis se produce durante la fase crónica de la infección. Se manifiesta por cólico biliar recurrente, colangitis o fiebre prolongada asociada a dolor abdominal, hepatomegalia y eosinofilia. El diagnóstico es serológico (ELISA), junto con parasitológico en deposiciones o aspirado duodenal. La terapia es con Triclabendazol (se puede obtener en el Ministerio de Salud).

#### *d. Tumores de los conductos biliares extra-hepáticos*

Son más frecuentes en colangitis esclerosante primaria, quiste coledociano y enfermedad de Caroli. La gran mayoría (90%) corresponden a colangiocarcinoma.

Su presentación es ictericia obstructiva y dolor, rara vez colangitis. En el diagnóstico, puede ser de ayuda la elevación de Ca 19-9. Sin embargo, son necesarios estudios de imagen como la colangiorresonancia y la endosonografía con punción. El PET scan es de gran utilidad porque puede detectar lesiones de 1 cm y presencia de metástasis ocultas. En el último tiempo se ha desarrollado la endosonografía intraductal. La colangioscopia con spy-glass permite tomar también biopsias, método todavía no disponible en Chile.

Los mejores resultados quirúrgicos se obtienen en tumores distales, mediante operación de Whipple. En los proximales, se realiza resección a nivel del hilio hepático y derivación biliodigestiva, y finalmente prótesis biliares en forma paliativa.

#### *e. Tumores de la papila*

Rara vez benignos. Ocupa el segundo lugar de los cánceres periampulares. La sobrevida a 5 años varía de 60 a 90% con la resección completa.

Este buen pronóstico se debe a la presencia precoz de ictericia obstructiva. Otra manifestación es el sangrado digestivo oculto y anemia secundaria. Para observar la papila se prefiere la endoscopia con visión lateral (duodenoscopia). La endosonografía nos permite ver profundidad, obtener histología y planificar cirugía abierta o resección endoscópica.

#### *f. Alteración funcional del esfínter de Oddi*

En el dolor biliar post colecistectomía se plantea alteración funcional del esfínter de Oddi (EO), que es una patología sin causa orgánica conocida, que algunas ocasiones cede con la esfinterotomía.

Los criterios de Roma IV han modificado sustancialmente el enfrentamiento en estos pacientes. Tradicionalmente se usaba la clasificación de Milwaukee que consideraba 3 tipos de acuerdo a la manometría y alivio con esfinterotomía. La tipo I incluye dolor, elevación enzimática y dilatación de conductos. La tipo II incluye dolor asociado a alguno de los otros dos criterios y III sólo tiene dolor. Actualmente, Roma IV han modificado la clasificación y el manejo; considerando disfunción del EO la tipo II, ya que en la tipo I es frecuente la presencia de estenosis orgánica (litiasis, tumores, esclerosis de la papila), y en la tipo III el dolor es inespecífico y se considera una alteración funcional no asociada a la vía biliar.

Finalmente la manometría es el gold standard para objetivar la alteración a nivel del esfínter y nos da un valor predictivo de la respuesta al tratamiento, la esfinterotomía. Examen no invasivo de rendimiento variable y discutido, es el test de Nardi (neostigmina-morfina), eventualmente combinado con colangiorresonancia o con cintigrafía biliar. En el tratamiento farmacológico se demostró relajación del esfínter con la administración de los nitratos (nitroglicerina, dinitrato de isosorbida) y de trimebutino. Hay estudios piloto en el último tiempo que muestran que la Duloxetina sería de utilidad en el manejo de estos pacientes.

## Referencias

1. Cotton P, Elta G, Carter C, et al. Rome IV. Gallbladder and sphincter of Oddi disorder. *Gastroenterology* 2016; 150: 1420-49.
2. Drossman D. Functional Gastrointestinal Disorders: History, pathophysiology, clinical features, and Rome IV. *Gastroenterology* 2016; 150: 1262.
3. Gil L, Díaz A, Rueda C, et al. Fascioliasis hepática humana: resistencia al tratamiento con triclabendazol. *Rev Med Chile* 2014; 142: 1330-3.
4. Huffman J, Schenker S. Acute acalculous cholecystitis: a review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8: 15-22.
5. Lidid L, Apey C. Colangiopatía asociada a SIDA: Cuando la sola imagen no basta. *Rev Chil Radiol* 2012; 18: 184-9.
6. Pauls Q, Durkalski-Mauldin V, Brawman-Mintzer O, et al. Duloxetine for the treatment of patients with suspected sphincter of Oddi dysfunction: A pilot study. *Dig Dis Sci* 2016; 61: 2704-9.
7. Schmulson M, Drossman D. What is new in Rome IV. *Neurogastroenterol Motil* 2017; 23: 151-63.
8. Soares K, Arnaoutakis D, Kamel I, et al. Choledocal cysts: presentation, clinical differentiation and management. *J Am Col Surg* 2014; 219: 1167-80.
9. Song J, Liu H, Li Z, et al. Long-term prognosis of surgical treatment for early ampullary cancers and implications for local ampullectomy. *BMC Surg* 2015; 15: 32.

---

# CÁNCER DE LA VESÍCULA BILIAR

---

*Xabier de Aretxabala Urquiza*

El cáncer de la vesícula biliar (CVB) es considerada una enfermedad relativamente poco común a nivel mundial, con una incidencia estandarizada de 2 x 100.000. Sin embargo, representa una enfermedad causante de un importante número de muertes en algunos países de Sud América, Europa del Este y la India. En Chile, es tal su importancia que constituye la segunda causa de muerte por cáncer en la mujer. En Norte América, se asocia a una sobrevida a 5 años que fluctúa de 5 a 12% y es considerada una enfermedad de baja frecuencia con una tasa de 1 a 2 casos por 100.000 habitantes.

## **Etiología**

No existe un factor etiológico conocido claro en el desarrollo del CVB, sin embargo, la existencia de coleditiasis de larga data, es considerada un factor prácticamente siempre presente en estos pacientes.

Además, se le ha asociado a un sinnúmero de factores. La unión anómala del conducto pancreático con la vía biliar representa un factor asociado al CVB principalmente en países de Asia. Esta unión alterada provocaría reflujo de jugo pancreático hacia la mucosa vesicular provocando irritación, actuando de la misma forma como lo hace el cálculo sobre el epitelio.

También el CVB se ha asociado a la contaminación de áreas rurales con pesticidas, teoría planteada en la India, donde existen altos niveles de este cáncer en las áreas adyacentes al río Ganges, suponiendo que la contaminación que presentan sus aguas se distribuyen a lo largo del territorio irrigado por él.

La velocidad de crecimiento del CVB depende fundamentalmente de su estadio. El tumor tardaría más de 10 años en evolucionar desde una lesión displásica a un cáncer “*in situ*”, sin embargo, su velocidad de crecimiento aumenta posteriormente, siendo de 2 a 3 años entre cáncer *in situ* y avanzado y de 1 a 4 años entre cáncer avanzado y enfermedad metastásica.

Histopatológicamente el CVB es generalmente un adenocarcinoma y un pequeño porcentaje corresponde a un tumor de tipo escamoso.

## **Diagnóstico**

El diagnóstico de CVB está en relación al estadio del tumor. De esta manera, es común el diagnóstico de formas tempranas de la enfermedad preferentemente tumores con invasión limitada a la mucosa y tejido muscular, cuando existe un programa de estudio de las piezas de colecistectomía en áreas de alta incidencia.

Por otro lado, la enfermedad se expresa con toda su sintomatología en tumores avanzados, en los que por lo general, el compromiso de órganos vecinos determina que el paciente consulte por la aparición de síntomas tales como ictericia o retardo del vaciamiento del tracto alimentario.



El examen de la pieza de colecistectomía debe efectuarse en todo paciente sometido a colecistectomía, esta es la única manera de detectar formas tempranas, ya que un porcentaje importante de estas lesiones son planas e inaparentes y por lo tanto, no se observan durante la evaluación macroscópica de la pieza y sólo son descubiertas durante el examen detallado histológico.

La tomografía computada con técnica multicorte o la resonancia magnética son el método de elección en el estudio de una masa en la zona de la vesícula biliar.

Los marcadores tumorales fueron considerados en un comienzo, una interesante alternativa en el diagnóstico de lesiones de la esfera pancreatobiliar, especialmente el Ca 19.9 y en menor medida el CEA. Sin embargo, requieren de grandes volúmenes de tumor para que estos marcadores sean positivos.

## **Clasificación**

La clasificación más comúnmente empleada en el CVB se basa tanto en la extensión local del tumor en la vesícula como también en el compromiso de los ganglios linfáticos y la extensión a distancia. De estos factores, el nivel de invasión en la pared otorga una manera simple de clasificar a los pacientes, correlacionándose de muy buena manera con el pronóstico. Por esta razón y por el hecho de que siempre el patólogo tendrá la pieza de colecistectomía para efectuar dicho análisis, nuestra propuesta de tratamiento la basamos justamente en esta variable. Los ganglios linfáticos constituyen el factor asociado al pronóstico más importante. Lamentablemente dicho elemento no se obtiene en todos los casos de CVB, ya que en la mayor parte de las colecistectomías no incluyen el ganglio cístico lo que dificulta la aplicación de la clasificación.

## **Tratamiento**

El manejo del CVB es fundamentalmente quirúrgico y tiene como objetivo obtener una resección R0, vale decir no dejar tumor residual luego de la resección, esto debido a que no se observa mejoría en la sobrevida cuando no es factible cumplir el requisito de R0.

Del punto de vista práctico, es preferible dividir al tumor de acuerdo a la invasión que este posee en la pared de la vesícula, ya que esta información la obtenemos en todos los tumores vesiculares.

### ***In situ e invasión mucosa (T1a)***

Estos tumores son generalmente detectados al momento del examen histológico de la pieza de colecistectomía. En general se consideran curados con la simple colecistectomía. La sobrevida de estos pacientes es superior al 90% a 5 años.

### ***Invasión de la túnica muscular (T1b)***

Este grupo representa posiblemente el grupo donde más controversia existe, no hay unanimidad en relación a si este grupo requiere de realizar algún tratamiento diferente a la colecistectomía o este procedimiento sería suficiente para tratar un paciente.

***Tumores con invasión de la túnica suberosa (T2)***

Representan un estado intermedio en la diseminación de un CVB. En general se asocian a una sobrevida a 5 años cercana al 40% y en ellos, existe consenso en la necesidad de realizar algún tipo de cirugía resectiva cuando el diagnóstico se efectúa durante el examen de la pieza de colecistectomía.

***Tumores con invasión de estructuras adyacentes (T3)***

Los principios que se aplican al manejo de pacientes en los que la invasión compromete más allá de la túnica suberosa debieran ser los mismos que se ocupan en aquellos con formas menos avanzadas de invasión, vale decir será factible efectuar la resección siempre que sea factible efectuar cirugía R0.

***Invasión de la vía biliar***

Muchos de los pacientes portadores de un CVB debutan con un cuadro de ictericia silente secundario al compromiso de la vía biliar por el tumor. En términos generales, este signo es asociado a pobre sobrevida y baja resecabilidad. Los estudios al respecto muestran como muy poco probable resear estos tumores, debido a que la invasión no sólo compromete a la vía biliar sino también a los diferentes órganos del pódulo hepático haciendo imposible su resección.

**Manejo paliativo**

Los síntomas que preferentemente complican a un paciente portador de un tumor de vesícula irresecable son la ictericia, dolor y obstrucción del tracto digestivo principalmente a nivel duodenal.

La cirugía en la actualidad posee poca indicación como método paliativo siendo la vía endoscópica la preferida en la paliación de un paciente con síntomas avanzados.

Tanto la ictericia como la obstrucción duodenal son manejadas de manera eficiente por la vía endoscópica. La ictericia, que representa la complicación más común de esta enfermedad, debe estudiarse con imágenes previo a intentar el drenaje endoscópico, esto debido a que en muchas ocasiones la infiltración del tumor hacia el parénquima hepático impide realizar un buen drenaje de la vía biliar, y por lo contrario estaremos contaminando áreas de obstrucción biliar que desencadenarán consiguientes cuadros infecciosos, muchos de ellos de difícil manejo.

**Prevención**

Considerando que el factor asociado más importante es la colelitiasis y que dicho diagnóstico puede efectuarse de manera simple y de bajo costo, podría platearse la posibilidad de efectuar la colecistectomía como prevención de dicha enfermedad.

Esta medida, sin duda, sería importante en países que posean una alta incidencia de cáncer de vesícula y que su asociación con colelitiasis sea superior al 90%. En Chile se da esta condición y por este motivo a los pacientes entre 35 y 49 años se

les garantiza la realización de colecistectomía. Este programa se inició el año 2006 y se espera que signifique la reducción de la incidencia de esta enfermedad en una cifra cercana al 25%.

## **Pólipos vesiculares**

La irrupción de métodos de imágenes, fundamentalmente de la ecotomografía abdominal, ha significado la detección de múltiples lesiones catalogadas como pólipos vesiculares. Estos corresponden a lesiones protruidas de la pared vesicular que son fácilmente reconocidas. Aún cuando la mayoría de estas lesiones constituyen lesiones benignas formadas de colesterol, a menudo son causa de inquietud por la necesidad de realizar el diagnóstico diferencial con pólipos adenomatosos o tumores vesiculares protruidos. En Chile, sobre el 90% de los tumores vesiculares se asocian a la presencia de coleditiasis, siendo este factor de mayor riesgo que la sola existencia de pólipos. La ecotomografía es el método diagnóstico de mayor utilidad ya que permite observar con nitidez la pared interna de la vesícula y observar la existencia de lesiones en ella. La realización de doppler permite además, observar la existencia de elementos vasculares al interior del pólipo. Los pólipos más frecuentemente presentes son aquellos formados de colesterol, caracterizados por su ecorrefringencia y que en muchas ocasiones son múltiples o asociados además, a alteraciones de la pared del resto de la vesícula. Debido a lo común de este diagnóstico es necesario comentar cuáles son las indicaciones de colecistectomía en caso de diagnóstico de esta patología.

El tamaño del pólipo se considera muy importante en la decisión. Un pólipo mayor de 10 mm tendría indicación quirúrgica por la posibilidad, aunque baja, de que corresponda a un adenoma. Por lo contrario, la posibilidad de encontrar una lesión neoplásica en un pólipo menor de 7 mm es prácticamente nula. La presencia de vasos sanguíneos dentro del pólipo, detectados mediante eco doppler, es también indicación de cirugía.

## **Referencias**

1. Andia M, Hsing A, Andreotti G, Ferreccio C. Geographic variation of gallbladder cancer mortality and risk factors in Chile a population based ecology study. *Int J Cancer* 2008; 123: 1411-6.
2. Wistuba I, Gaazdar A. Gallbladder cancer: lessons from a rare tumor. *Nat Rev Cancer* 2004; 4: 695-706.
3. Stinton L, Shaffer E. Epidemiology of gallbladder disease: cholelithiasis and cancer. *Gut Liv* 2012; 6: 172-87.
4. D'Angelica M, Dalal K, DeMatteo R, et al. Analysis of the extent of resection for adenocarcinoma of the gallbladder. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 806-16.
5. Nishio H, Ebata T, Yokoyama Y, et al. Gallbladder cancer involving the extrahepatic bile duct is worthy of resection. *Ann Surg* 2011; 253: 953-60.
6. Dixon E, Vollmer C, Sahajpal A, et al. An aggressive surgical approach leads to improved

- survival in patients with gallbladder cancer. A 12 year study at a North American Center. *Ann Surg* 2005; 241: 385-94.
7. de Aretxabala X, Roa I, Burgos L, et al. Gallbladder cancer: an analysis of a series of 139 patients with invasion restricted to the subserosal layer. *J Gastrointest Surg* 2006; 10: 186-92.
  8. de Aretxabala X, Leon J, Hepp J, et al. Gallbladder cancer: role of laparoscopy in the management of potentially resectable tumors. *Surg Endos* 2010; 24: 2192-6.
  9. Chan S, Poon R, Lo CM, et al. Management of carcinoma of the gallbladder: a single-institution experience in 16 years. *J Surg Oncol* 2008; 97: 156-64.
  10. de Aretxabala X, Benavides C, Roa I. Cáncer de la vesícula biliar. Análisis preliminar del programa GES para prevención de esta enfermedad. *Rev Chil Cir* 2017; 69: 196-201.

---

# PANCREATITIS AGUDA

---

*Dra. Carla Mancilla Asencio*

La pancreatitis aguda (PA) es un proceso inflamatorio agudo y reversible del páncreas. Anátomo-patológicamente va desde el simple edema de la glándula hasta la necrosis masiva con hemorragia, formación de colecciones líquidas o abscesos. Clínicamente el 80% de los pacientes sufre un cuadro leve, mientras que el resto presenta distintos niveles de gravedad, con una mortalidad que alcanza al 30% en los enfermos con falla orgánica múltiple e infección de la necrosis. En los últimos años hemos asistido a un descenso en la mortalidad de los pacientes más graves, que se explica por los avances en cuidados intensivos generales, el apoyo nutricional y la disminución de intervenciones quirúrgicas precoces. La mortalidad global en el mundo por PA es aproximadamente del 5%.

## Fisiopatología

La noxa inicial lleva a una vía final común en que se desencadenan eventos intracelulares y a distancia. Los eventos intracelulares llevan a la autoactivación del tripsinógeno a tripsina, la que activa una serie de proenzimas que inician el proceso digestivo y las alteraciones locales. La activación de diversos mediadores (inflamación, coagulación, radicales libres) explica los efectos sistémicos.

## Etiología

En la Tabla 1 se describen las principales causas de PA.

**Tabla 1. Causas de pancreatitis aguda**

1. Biliar
2. Alcohol
3. Idiopática
4. Obstrucción de conducto pancreático: tumor o lesión periampular, páncreas <i>divisum</i>
5. Metabólicas: hipertrigliceridemia, hipercalcemia
6. Infecciosa: viral, bacteriana, parasitaria
7. Drogas, toxinas
8. Trauma
9. Post Colangio-Pancreatografía Retrógrada Endoscópica
10. Post quirúrgica
11. Enfermedades vasculares, isquemia
12. Genéticas: mutación tripsinógeno, inhibidor de proteasa, CFTR (fibrosis quística)
13. Autoinmune

## Diagnóstico

El diagnóstico se basa en la presencia de dos de tres criterios:

1. Cuadro clínico: presencia de intenso dolor abdominal epigástrico, de carácter permanente, irradiado al dorso o en cinturón, que con frecuencia se acompaña de vómitos y resistencia muscular al examen.
2. Laboratorio: elevación de amilasa y/o lipasa 3 veces sobre el valor normal. La lipasa es más específica y tiene la ventaja de desaparecer más lentamente. El nivel de amilasa o lipasa no tiene valor pronóstico.
3. Imágenes compatibles.

## Imágenes

**Ecotomografía abdominal:** Su utilidad radica en la detección de coledolitiasis. La sensibilidad para coledocolitiasis alcanza el 50%. Su valor se ve limitado por el meteorismo abdominal, por lo que un examen negativo no descarta el diagnóstico.

**Tomografía computada abdominal (TAC):** Es el examen de mayor utilidad en el diagnóstico y estratificación de gravedad. Se sugiere realizarlo después de las 72 horas de evolución para evitar la subvaloración de la necrosis. Frente a una duda diagnóstica es el examen de elección. La TAC permite también guiar el drenaje percutáneo de colecciones.

**Resonancia magnética:** En agudo, su rendimiento diagnóstico es similar a TAC. Su rol es la detección de coledocolitiasis.

**Endosonografía (EUS):** Se considera el examen de mayor rendimiento en la detección de microlitiasis coledociana.

**Colangio-Pancreatografía Retrógrada Endoscópica (CPRE):** Su rol actual es terapéutico.

## Evaluación de gravedad

Algunos factores aislados que se asocian a un peor pronóstico son: edad > de 55 años, índice de masa corporal > de 30, PCR > 150 mg/dl a las 48 horas de evolución, glicemia > 250 mg/dl, hematocrito > 44% al ingreso.

El score BISAP (*Bedside Index for Severity in Acute Pancreatitis*) es sencillo de calcular: edad > 60 años, BUN > 25 mg/dl, alteración de conciencia, derrame pleural, presencia de respuesta inflamatoria sistémica. Un score BISAP > 3 se asocia con una mortalidad > de 20%.

El Índice de Severidad en la Tomografía Computada (CTSI) combina la clasificación de Balthazar con el porcentaje de necrosis (Tablas 2 y 3).

La conferencia de Atlanta de 2013, definió los criterios de gravedad basados en la presencia de disfunciones sistémicas (definidas por el score modificado de Marshall), complicaciones locales y comorbilidades significativas (Tablas 4 y 5).

**Tabla 2. Clasificación de Balthazar + Score de necrosis (CTSI)**

Grado	Hallazgos tomográficos	Score
A	Páncreas normal	0
B	Aumento de tamaño focal o difuso	1
C	Páncreas con inflamación peri-pancreática	2
D	1 colección intra o extra pancreática	3
E	2 o más colecciones y/o gas retroperitoneal	4

Porcentaje de necrosis	Score
0	0
< 30	2
30-50	4
> 50	6

**Tabla 3. Pronóstico según CTSI**

CTSI	Morbilidad	Mortalidad
0-3	8%	3%
4-6	35%	6%
7-10	92%	17%

**Tabla 4. Clasificación de gravedad de la PA: Atlanta 2013**

Leve	Sin disfunciones orgánicas ni complicaciones locales
Moderada	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 1 o + disfunciones orgánicas transitorias</li> <li>- Complicación local</li> <li>- Descompensación de enfermedad crónica</li> </ul>
Severa	1 o + fallas orgánicas persistentes (> 48 h) (Marshall modificado > 2 puntos)

**Tabla 5. Score modificado de Marshall**

Sistema	0	1	2	3	4
Respiratorio (PaO <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub> )	> 400	301-400	201-300	101-200	< 101
Renal (creatinina mg/dl)	< 1,5	1,5-1,9	2-3,5	> 3,5	> 5
Cardiovascular (PAS mmHg)	> 90	< 90 responde a fluidos	< 90 No responde	< 90 pH < 7,3	< 90 pH < 7,2

### **Complicaciones sistémicas**

Distress respiratorio, *shock*, insuficiencia renal aguda, hiperglicemia, hipocalcemia, coagulación intravascular diseminada, encefalopatía, hemorragia digestiva, hipertensión intra-abdominal (HIA). La HIA se presenta en más del 70% de los pacientes con PA grave y se debe a la presencia de colecciones, íleo, edema visceral y resucitación con fluidos. La HIA empeora el pronóstico y debe tratarse en forma agresiva, pudiendo ser necesaria la laparotomía descompresiva.

### **Complicaciones locales de la PA**

La definición actual de las alteraciones locales las clasifica según su temporalidad y la presencia/ausencia de necrosis.

#### *En pancreatitis edematosa:*

- Colecciones líquidas agudas: se presentan precozmente en 30-50% de los casos. Se localizan en o cerca del páncreas y carecen de pared. Se resuelven espontáneamente y tienen bajo riesgo de infección.
- Pseudoquiste de páncreas: corresponde a una colección líquida envuelta por una pseudocápsula. Su formación requiere más de 4 semanas. Son estériles.

#### *En pancreatitis necrotizante:*

- Colección necrótica aguda: Son de presentación precoz. Son estériles, pero tienen más riesgo de infección.
- Necrosis amurallada (WON o “walled off necrosis”): La necrosis pancreática o peripancreática se rodea de pared, más allá de las 4 semanas.

Las colecciones necróticas no requieren tratamiento salvo que se infecten o produzcan dolor u obstrucción.

Otras complicaciones son las fistulas, trombosis portal o esplénica, ascitis pancreática, hemoperitoneo.

### **Tratamiento**

La PA requiere hospitalización. La enfermedad leve requiere ayuno, hidratación parenteral y analgesia parenteral. La corrección de la hipovolemia efectiva es fundamental para mejorar el pronóstico en pacientes más graves. Para la analgesia se puede comenzar con paracetamol, metamizol o antiinflamatorios no esteroideos, para luego seguir con opiáceos como petidina o fentanilo. No existen evidencias de que la morfina agrave el cuadro por su acción sobre el esfínter de Oddi. Los antiespasmódicos no son útiles y aumentan el íleo. La supresión del ácido gástrico tampoco es útil. No está indicada la instalación de sonda nasogástrica salvo en casos de vómitos profusos. Los casos de PA grave deben manejarse en las unidades de cuidados intensivos.

### **Asistencia nutricional**

Los pacientes con pancreatitis severa y aquellos en quienes se espera un ayuno mayor de 7 días, deben recibir asistencia nutricional precoz. El objetivo es llegar a



un aporte de 25-30 calorías/kg y 1,2 a 1,5 g de proteínas/kg. Actualmente se prefiere la nutrición enteral (NE) precoz, que al prevenir la atrofia vellositaria disminuye el riesgo de translocación bacteriana e infección. La NE puede administrarse preferentemente por sonda nasoyeyunal o nasoduodenal, pero existen algunas evidencias que sería también factible por sonda nasogástrica. La nutrición parenteral (NP) está indicada cuando la NE está contraindicada o es mal tolerada por vómitos o íleo. Varios metanálisis muestran la superioridad de la NE sobre la NP en términos de reducción del riesgo de infección, estancia hospitalaria, necesidad de intervención quirúrgica y mortalidad.

### ***Antibióticos profilácticos***

No se recomienda el uso de antibióticos profilácticos en PA necrotizante, sino más bien a demanda. En caso de utilizar profilaxis antibiótica, se sugiere considerar a pacientes con necrosis mayor de 30% y utilizar cefalosporinas con metronidazol por períodos menores de 14 días, reservando los carbapenémicos para la infección documentada y suspendiendo lo antes posible en caso de no documentar infección. La excepción es la pancreatitis asociada a colangitis.

### ***Indicación de Colangio-pancreatografía endoscópica retrógrada (CPRE)***

La presencia de colelitiasis-coledocolitiasis o vía biliar dilatada en las imágenes sugiere causa biliar. Las alteraciones del perfil hepático, en particular el aumento de transaminasa pirúvica sobre 3 veces el valor normal, también sugieren etiología biliar y tiene valor evolutivo, ya que en aquellos pacientes en quienes la litiasis migra, las transaminasas tienden a normalizarse, a diferencia de los pacientes que persisten con vía biliar obstruida. La CPRE está siempre indicada de urgencia (antes de 24 h) en casos de colangitis asociada. La CPRE precoz (antes de 72 h) puede disminuir las complicaciones, principalmente sepsis biliar o complicaciones locales, sin afectar la mortalidad en pacientes con obstrucción persistente de la vía biliar.

### ***Indicación quirúrgica***

Precoz (< 7 días): prácticamente no existe indicación a excepción del síndrome compartimental del abdomen en que se procede a la laparotomía descompresiva o la hemorragia masiva. Está demostrado que la cirugía precoz empeora el pronóstico y triplica la mortalidad.

### ***Cirugía diferida***

En caso de necrosis o colecciones infectadas están indicados los métodos de remoción mínimamente invasivos como el drenaje endoscópico o por radiología intervencional. En caso de no ser factible técnicamente o de fracaso de las técnicas mencionadas, la indicación es quirúrgica.

### ***Cirugía tardía***

Los pacientes con PA biliar tienen indicación de colecistectomía, idealmente antes de 4 semanas. En caso de contraindicación quirúrgica, la CPRE con esfinterotomía es una opción adecuada para la prevención de recurrencia.

## Pronóstico

Las formas leves prácticamente no tienen mortalidad y se recuperan sin secuelas. En cambio, la mortalidad de formas graves es entre 7-10%, y en algunos subgrupos (necrosis extensa infectada, falla orgánica múltiple) puede llegar a 30%. Si el paciente sobrevive, la recuperación morfológica y funcional es completa en la mayoría de los casos. Conocer y resolver los factores etiológicos es relevante para evitar brotes repetidos y progresión a pancreatitis crónica.

## Referencias

1. Whitcomb D. Clinical practice. Acute pancreatitis. *N Engl J Med* 2006; 354: 2142-50.
2. Tenner S, Baillie J, DeWitt J, et al. American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 1400-15.
3. Forsmark C, Baillie J; AGA Institute Clinical Practice and Economics Committee; AGA Institute Governing Board. AGA Institute technical review on acute pancreatitis. *Gastroenterology* 2007; 32: 2022-44.
4. Balthazar E, Robinson D, Megibow A, Ranson J. Acute pancreatitis: value of CT in establishing prognosis. *Radiology* 1990; 174: 331-6.
5. Mirtallo J, Forbes A, McClave S, et al. International consensus guidelines for nutrition therapy in pancreatitis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2012; 36: 284-91.
6. Oria A, Cimmino D, Ocampo C, et al. Early endoscopic intervention *versus* early conservative management in patients with acute gallstone pancreatitis and biliopancreatic obstruction: a randomized clinical trial. *Ann Surg* 2007; 245: 10-7.
7. Villatoro E, Mulla M, Larvin M. Antibiotic therapy for prophylaxis against infection of pancreatic necrosis in acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (5): CD002941.
8. Ke L, Ni H, Sun J, et al. Risk factors and outcome of intra-abdominal hypertension in patients with severe acute pancreatitis. *World J Surg* 2012; 36: 171-8.

---

# PANCREATITIS CRÓNICA

---

*Dr. Zoltán Berger Fleiszig*

## Definición

La pancreatitis crónica (PC) es una inflamación crónica del páncreas, con destrucción progresiva del parénquima, reemplazado por fibrosis difusa o focal, acompañado de atrofia y desdiferenciación de células acinares, con o sin calcificación. Existe una forma menos común, la pancreatitis obstructiva (PO), que se presenta cuando el compromiso no es de la glándula entera, sino proximal a una obstrucción del conducto pancreático, raramente con calcificación.

## Prevalencia

En Europa y Estados Unidos su prevalencia es de 10-30 casos/100.000 habitantes; en América Latina, disponemos de datos sólo de algunos países (México, Brasil) en los que la frecuencia de PC es muy inferior a la pancreatitis aguda (PA). En Chile no existen estudios a nivel nacional, pero la PC es considerada como infrecuente, aunque aparentemente el número de casos diagnosticados estaría en aumento, con la accesibilidad más amplia de métodos diagnósticos morfológicos. En nuestra publicación reciente por experiencia de 20 años estimamos una incidencia de PC de 0,8/100.000 habitantes/año y una prevalencia de 6/100.000 habitantes/año.

## Epidemiología y etiología

La PC se asocia, en su mayoría, a consumo crónico de alcohol, considerado como el factor etiológico más importante. Es 2 a 4 veces más frecuente en hombres que en mujeres, su inicio es después de más de 10 años de consumo de alcohol, entre la cuarta y quinta década de la vida. Sin embargo, se observa PC sólo en una minoría de alcohólicos y, por otra parte, no existe un umbral de toxicidad conocido, ocurre PC probablemente alcohólica en personas con consumo moderado. Entre los factores que aumentan la sensibilidad del páncreas al alcohol, está la dieta rica en proteínas y grasas. Por otro lado, la dieta extremadamente pobre en proteínas y la mala nutrición infantil, son factores de riesgo de una forma especial llamada pancreatitis tropical (India, África, Brasil). Más discutido es el rol de una proteína pancreática, la PSP (*Pancreatic Stone Protein*) o litostatina, cuya ausencia genética o disminución adquirida sería un factor etiológico de la PC.

Es importante destacar que el paso de cálculos biliares a través de la papila es una causa frecuente de PA única o recurrente, eventualmente de PO, pero no de PC. Las anomalías congénitas del páncreas (anular y *divisum*) raramente se asocian con PC, también son causas más frecuentes de la PA recurrente.

Durante los últimos años se logró demostrar una serie de mutaciones ligadas a PC. Se identificó la mutación responsable de la PC hereditaria (PRSS1), cuyo resultado es la síntesis de un tripsinógeno catiónico con tendencia a la autoactivación y difícilmente degradable. Se observaron mutaciones del gen que determina la síntesis del inhibidor de tripsina (SPINK1 = *Serine Protease Inhibitor Kazal type 1*), cuyo resultado es una disminución del nivel de inhibidor de tripsina. Se asocia también con la PC una significativamente mayor frecuencia de mutaciones menores del gen de la fibrosis quística (CFTR–*Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator*). En resumen, se está descubriendo la base genética que podría explicar la tendencia, en ciertos individuos, a desarrollar PC no hereditaria bajo el efecto de otros factores (alcohol).

### ***Pancreatitis autoinmune (PAI)***

Ha adquirido mayor importancia en los últimos años. Los conductos son normales o sólo mínimamente dilatados, pueden presentar segmentos estrechos largos. Se puede manifestar también en forma “pseudotumoral”. Se diferencian dos tipos, la pancreatitis esclerosante linfoplasmocítica (PELP-tipo 1) y la pancreatitis idiopática conducto-destructiva (PICD-tipo 2). El tipo 1, mucho más frecuente, se caracteriza por infiltración linfoplasmocitaria por células IgG<sub>4</sub> positivas, fibrosis periductal e inflamación y obstrucción de las vénulas pequeñas (“venulitis”). Se asocia con otras enfermedades autoinmunes, forma parte de una enfermedad sistémica IgG<sub>4</sub> dependiente, clínicamente tiene la tendencia de recaídas o progresión del daño pancreático en aproximadamente 1/3 de los casos. En el tipo 2 se observa destrucción de conductos por lesiones granulocíticas epiteliales, considerada como enfermedad específica del páncreas, se asocia sólo con enfermedad inflamatoria intestinal (Tabla 1). La PAI es muchas veces reversible, ambos tipos responden al tratamiento con esteroides y posteriormente no recurren, la progresión hacia PC es rara en nuestra experien-

**Tabla 1. Criterios clínicos para diagnóstico y clasificación de PAI**

<b>Hallazgos característicos</b>	<b>Tipo 1. Pancreatitis Esclerosante Linfoplasmocítica</b>	<b>Tipo 2. Pancreatitis Idiopática Conducto-Destructiva</b>
Imagen	Parénquima: aumento difuso y realce tardío después de contraste Conducto: estrechez larga o múltiple, sin dilatación proximal significativa	Parénquima: aumento difuso y realce tardío después de contraste Conducto: estrechez larga o múltiple, sin dilatación proximal significativa
Serología	IgG <sub>4</sub> elevado > 2x normal	IgG <sub>4</sub> normal
Compromiso de otros órganos	Múltiples: otros órganos pueden estar comprometidos (glándulas salivares, lacrimales, riñones, vía biliar...)	Ninguno, salvo asociación con enfermedad inflamatoria intestinal
Respuesta a prednisona	Rápida respuesta clínica y resolución/mejoría en compromiso pancreático y de sus consecuencias extrapancreáticas y de los otros órganos comprometidos	Rápida respuesta clínica y resolución/mejoría en compromiso pancreático y de sus consecuencias extrapancreáticas

cia. El diagnóstico diferencial es de gran importancia y puede ser particularmente difícil descartar el tumor de páncreas y evitar la operación. En el tipo 1, se puede encontrar  $IgG_4$  elevada en sangre o en biopsias de otros órganos como estómago, duodeno y particularmente la papila, pero la sensibilidad es relativamente baja. En la TAC (tomografía axial computada) o la RM (resonancia magnética) se presentan un conjunto poco habitual de hallazgos: mayor volumen pancreático, con aumento de ecogenicidad, con un halo hipoecogénico, estrechez circunscrita del conducto pancreático, sin dilatación proximal. El diagnóstico definitivo puede requerir biopsia pancreática, preferentemente vía endosonografía. Sin embargo, las muestras obtenidas permiten sólo citología en la mayoría de los casos, su rendimiento es bueno en descartar malignidad pero insuficiente en el diagnóstico histológico confiable de PAI. Con algunas nuevas agujas desarrolladas ya se puede obtener cilindros de tejido pancreático y esta biopsia puede asegurar el diagnóstico histológico. Si la sospecha clínica de PAI es muy fuerte, en algunos casos elegidos se puede apoyar el diagnóstico con un tratamiento de prueba con Prednisona: la respuesta morfológica es muy rápida, se observa mejoría sustancial en dos semanas. Si no hay respuesta, el diagnóstico de PAI queda prácticamente descartado y la cirugía es inevitable por alta probabilidad de cáncer.

## Cuadro clínico

El síntoma dominante en muchos casos es el dolor abdominal, que se localiza generalmente en el hemiabdomen superior y se irradia al dorso. Puede ser casi permanente, aumentando su intensidad después de comer y el día luego de mayor ingesta de alcohol (“the day after”). Paradójicamente, el efecto inmediato de la ingesta de alcohol es una analgesia potente, lo que dificulta aun más que el paciente deje de beber. Según los datos del grupo de Ammann, durante la progresión de la destrucción del páncreas, el dolor tiende a disminuir y luego desaparecer (“burned out” páncreas). Las formas avanzadas de PC se caracterizan por insuficiencia exocrina (esteatorrea), endocrina (diabetes mellitus) y baja de peso. La evolución de la PC puede complicarse con múltiples episodios de PA, eventualmente con pseudoquistes u otras complicaciones locales. En las etapas iniciales, el cuadro clínico es a menudo inespecífico: dolor abdominal y meteorismo. En nuestra experiencia, las formas asintomáticas u oligosintomáticas son más frecuentes en Chile que en las otras regiones del mundo.

## Diagnóstico

El diagnóstico precoz de la PC sigue siendo difícil. Todos los exámenes disponibles tienen baja sensibilidad en detectar un daño leve; la función exocrina y especialmente la endocrina, permanecen en rango normal durante largo tiempo, dada la gran reserva funcional del páncreas. Por otro lado, las alteraciones morfológicas iniciales son frecuentemente focales, indetectables o de valor diagnóstico incierto. Los métodos disponibles están resumidos en la Tabla 2.

**Tabla 2. Métodos diagnósticos de pancreatitis crónica**

<b>I. Funcional</b>	
a. Con sondeo duodenal	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Prueba de secretina-colecistoquinina</li> <li>2. Test de Lundh</li> </ol>
b. Sin sondeo duodenal	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Enzimas en deposiciones <ul style="list-style-type: none"> <li>• Quimotripsina</li> <li>• Elastasa**</li> </ul> </li> <li>2. Medición indirecta de función enzimática <ul style="list-style-type: none"> <li>• Amilolítica - almidón</li> <li>• Lipolítica - Pancreolauryl esteatocrito, pérdida de grasa (van de Kamer)**</li> <li>• Proteolítica - PABA (bentriomida)</li> </ul> </li> </ol>
<b>II. Morfológico</b>	
a. Ultrasonido	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ecotomografía abdominal</li> <li>2. Endosonografía</li> </ol>
b. Diagnóstico radiológico	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Rx simple (3 proyecciones)</li> <li>2. TAC</li> <li>3. Resonancia nuclear magnética (RM)</li> <li>4. Colangio-pancreato-resonancia (CPRM)</li> <li>5. (Pancreatoscopia virtual por TAC o RM)*</li> </ol>
c. Diagnóstico endoscópico	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. CPRE (Colangio-Pancreatografía Retrógrada Endoscópica)</li> <li>2. Pancreatoscopia*</li> </ol>

Nota: La accesibilidad de métodos señalados con \*está muy limitada, y es excepcional en la actualidad.  
 \*\*Método disponible libremente y utilizado en Chile.

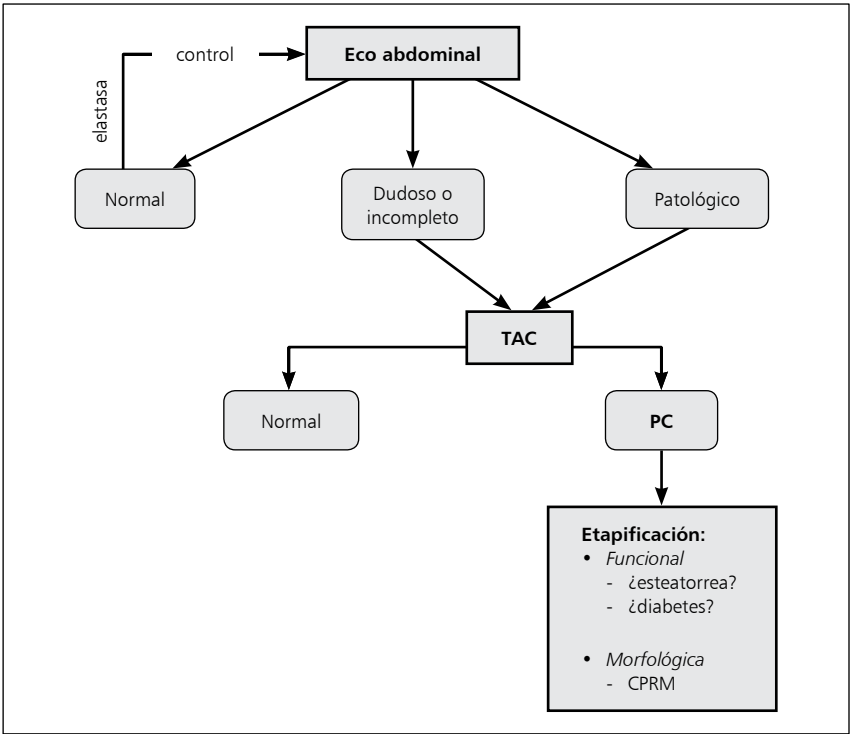
### **1. Pruebas funcionales**

- A. Medición de la secreción enzimática y de bicarbonato del páncreas, después de estimulación directa (secretina, colecistoquinina ev.) o indirecta (test de Lundh, comida de prueba).
- B. Medición indirecta de la función de enzimas pancreáticas. Al ingerir un sustrato específico de una de las enzimas, los productos de su degradación se determinan en la sangre y/o en la orina.
- C. Medición directa de enzimas u hormonas pancreáticas en sangre o en deposiciones. La elastasa fecal está disponible en Chile, tiene buena sensibilidad y especificidad en demostrar insuficiencia exocrina moderada y severa.

## 2. Exámenes morfológicos

- A1. Ecotomografía abdominal: limitada por meteorismo frecuente y por la ubicación retroperitoneal del páncreas. Sin embargo, es un método no invasivo, que se puede repetir sin riesgo, útil en descartar otras patologías responsables del cuadro clínico y demuestra con gran sensibilidad las complicaciones (coleciones, dilatación de vía biliar, etc). En las formas avanzadas se observa la dilatación del conducto pancreático y la presencia de calcificaciones.
- A2. Endosonografía: el método más sensible en detectar lesiones incipientes. Sin embargo, todavía es de accesibilidad limitada y operador dependiente, además de poseer algunos mínimos riesgos. Por otra parte, las alteraciones menores iniciales son de importancia algo incierta, la especificidad es relativamente baja. Por su costo y complejidad, por ahora no se puede sugerir como primer examen para detectar PC incipiente.
- B1. Radiografía simple (en tres proyecciones: A-P, lateral, oblicua): puede detectar las calcificaciones pancreáticas en formas avanzadas.
- B2. Tomografía axial computada: sensibilidad > 90% en diagnosticar formas moderadas y severas. Detecta las calcificaciones, las alteraciones del parénquima y en menor grado la dilatación y tortuosidad de los conductos.
- B3. Resonancia nuclear magnética: su sensibilidad es similar o algo superior a la TAC. Además, por la colangiopancreatografía por resonancia magnética (CPRM) se obtienen imágenes de los conductos pancreáticos; su sensibilidad diagnóstica en formas moderadas y severas es comparable a CPRE, y aparentemente algo inferior en formas leves. Es un método prácticamente sin riesgo. Las calcificaciones no se detectan por la RM, sólo se ven los cálculos intraductales como defectos en CPRM.
- B4. Métodos computacionales a partir de imágenes adquiridas por TAC o RNM, en etapa experimental, pero que permiten obtener imágenes del interior del conducto pancreático (pancreatoscopia virtual).
- C1. Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE): según muchos expertos el “gold standard” en el diagnóstico, pero es un método invasivo y sigue teniendo morbi-mortalidad. Además, no informa el estado del parénquima. La CPRE está reservada para los casos que requieren tratamiento endoscópico.
- C2. Con el sistema “madre-hijo”, se puede introducir el pancreatoscopio en el interior del conducto pancreático. Similar rendimiento tiene el *Spy-glass*, que se introduce también por el canal de trabajo del duodenoscopio. Existen algunas experiencias también con pancreatoscopia oral. Estos métodos son sólo disponibles en centros muy especializados y se reservan para tratamiento endoscópico y diagnóstico diferencial de PC vs lesiones proliferantes del conducto principal.

En la Figura 1 se detalla el algoritmo diagnóstico, en que observamos que el eje es la ecotomografía abdominal, que puede detectar o sospechar la PC en > 70% de las formas avanzadas y moderadas. Si la sospecha clínica persiste con ultrasonido normal, se puede considerar solicitar en primer lugar elastasa fecal, eventualmente



**Figura 1.** Algoritmo diagnóstico en caso de sospecha clínica de PC. CPRM: Colangio-Pancreatografía por Resonancia Magnética.

en combinación con otra prueba disponible y/o repetir la ecotomografía abdominal en 3-6 meses. Establecido el diagnóstico de PC, es de importancia la etapificación de la enfermedad, caracterización más exacta de insuficiencia exo y endocrina, como de las alteraciones morfológicas de los conductos y la detección de eventuales complicaciones locales.

**Tratamiento**

Al no conocer la etiología, el tratamiento es sintomático. La abstinencia total de alcohol no previene la progresión de la enfermedad, pero disminuye de manera importante las complicaciones y mejora el pronóstico.

**1. Dolor**

Inicialmente se usan analgésicos y/o espasmolíticos convencionales, con o sin enzimas pancreáticas en altas dosis. El dolor incontrolable es la indicación más frecuente de intervenciones invasivas, en primer lugar quirúrgicas (descompresión



o resección). El tratamiento endoscópico (esfínteromía pancreática, extracción de cálculos, prótesis) sólo se justifica en presencia de lesiones ductales avanzadas, si existe una estenosis dominante del conducto Wirsung; o con pseudoquistes crónicos. El bloqueo del plexo celíaco, por cirugía, radiología intervencional o por endosonografía, puede asegurar una analgesia durante 3 a 6 meses. El efecto analgésico de tratamiento con alta dosis de enzimas pancreáticas es discutido, pero prácticamente exento de efectos colaterales.

## 2. *Insuficiencia exocrina*

Se puede manifestar por esteatorrea después de la disminución de la síntesis de la lipasa a < 10% del nivel original. El objetivo del tratamiento no es la normalización de la pérdida de grasa, sino la recuperación del estado nutricional normal del paciente. Esto se obtiene, casi sin excepción, con las microesferas enterosolventes de enzimas pancreáticas con alto contenido de lipasa, tomadas juntas con todas las ingestas de alimentos. La dosis óptima es 50 a 90.000 unidades de lipasa con cada comida, dosis difícil de mantener en Chile por su alto costo. La asociación con anti H<sub>2</sub> o bloqueadores de bomba de protones aumenta en algo la efectividad de este tratamiento.

## 3. *Diabetes mellitus*

Aunque algunos trastornos en la tolerancia a glucosa se observan precozmente, la insuficiencia endocrina manifiesta, generalmente es un síntoma tardío de la PC, precedido por la aparición de la insuficiencia exocrina. Los hipoglicemiantes orales son poco eficientes en su tratamiento por la destrucción progresiva de los islotes pancreáticos. Una vez que se manifiesta la diabetes, en la gran mayoría de los casos debe usarse insulina. Sin embargo, a diferencia de la diabetes “no-pancreática”, no existe alteración en la sensibilidad periférica de las células a la insulina, pero sí disminución simultánea de la producción de glucagón. Por consiguiente, estos pacientes tienen tendencia a hipoglicemia y requieren dosis más bajas de insulina.

## 4. *Tratamiento de PAI*

Se inicia Prednisona, en dosis de 0,6-1,0 mg/kg/ día, generalmente 30-40 mg/día y se reduce paulatinamente durante 3-4 meses. Atención: ¡si no hay mejoría significativa en **2 semanas**, el diagnóstico está prácticamente descartado! Hay alguna tendencia de mantener Prednisona en dosis de 5 mg/día durante dos años, que reduciría la probabilidad de recurrencia. En caso de recaída, se repite el mismo tratamiento. En algunos casos puede ser necesario mantener un tratamiento permanente, asociado con Azatioprina. Cuando el diagnóstico está claramente demostrado y no hay respuesta a estas terapias, Rituximab es el tratamiento de elección.

## PC y otras enfermedades pancreáticas

### *Pancreatitis aguda*

La PC a menudo evoluciona con brotes agudos, clínicamente idénticos con PA de otra etiología. Por otra parte, la recuperación completa es de regla en la mayoría de PA, especialmente de etiología biliar. Sin embargo, resultados recientes (genética,

histopatología) apoyan nuevamente la teoría antigua de que la PC, en ciertos casos, sería la consecuencia de brotes recurrentes de PA (secuencia necrosis-fibrosis). La pancreatitis hereditaria es de gran importancia teórica, la autoactivación incontrolable del tripsinógeno mutado produce múltiples brotes agudos que finalmente lleva al desarrollo de una PC con calcificaciones y cálculos pancreáticos. El seguimiento regular de los pacientes con PA alcohólica, idiopática o recurrente puede permitir un diagnóstico más precoz de la PC.

### ***Cáncer de páncreas***

La PC aumenta 2-3 veces el riesgo de desarrollar cáncer pancreático. Sin embargo, la PC como factor de riesgo, es responsable de una minoría de los cánceres pancreáticos; salvo en la pancreatitis hereditaria que tiene 40-50% de posibilidad de transformación maligna. Por el otro lado, el cáncer ductal de páncreas produce una pancreatitis obstructiva, que puede ser la primera manifestación clínica de la enfermedad maligna.

### **Pronóstico**

La esperanza de vida en PC es inferior al de una población normal, debido a sus complicaciones, intervenciones endoscópicas, quirúrgicas y enfermedades asociadas. Por otra parte, evitando los tóxicos conocidos (alcohol y tabaco), el tratamiento adecuado de insuficiencia exocrina y endocrina, junto con los métodos menos invasivos para la terapia de las complicaciones, permiten una calidad de vida más cercana a lo normal.

### **Fibrosis quística**

La fibrosis quística (FQ) provoca la destrucción del parénquima pancreático por un mecanismo distinto; esta enfermedad no se describe generalmente como una forma de PC, aunque la consecuencia nutricional es idéntica. Las mutaciones del gen del CFTR interfieren con su función; las más de 1.600 mutaciones identificadas se clasifican en 5 grupos: los dos primeros se traducen en ausencia total de la función del CFTR y las 3 restantes en alteraciones de diferente gravedad de su función. Como consecuencia de estas alteraciones, el volumen de la secreción pancreática disminuye dramáticamente, su viscosidad aumenta y obstruye a los ductulos pequeños. Junto con la obstrucción, se produce la destrucción de las células acinares con atrofia y fibrosis del parénquima pancreático. En los dos primeros grupos de mutaciones y también en la mayoría de las del tercer grupo, se desarrolla una insuficiencia pancreática exocrina, mientras en los grupos IV y V, la gravedad del compromiso pancreático depende de la intensidad del defecto de función de CFTR y el daño pancreático es menor. El compromiso pulmonar determina la gravedad, el pronóstico y la calidad de vida en la FQ; sin embargo, puede existir además, compromiso de otros órganos digestivos, dando alteraciones en la función secretora de epitelio biliar, con cambios inflamatorios focales que pueden llevar a una cirrosis biliar. Por el mismo defecto genético, hay una tendencia a formar cálculos, coledocistitis y coledocolitiasis. En estos casos se aconseja

el uso de ácido ursodeoxicólico con mejoría de las pruebas hepáticas, pero sin detener la progresión de la enfermedad. El tratamiento de la insuficiencia pancreática mejora la sobrevida de los pacientes.

La sobrevida de FQ ha mejorado en Chile, aunque todavía muy por debajo de los resultados obtenidos en los países desarrollados.

## Referencias

1. Etemad B, Whitcomb D. Chronic pancreatitis: diagnosis, classification, and new genetic developments. *Gastroenterology* 2001; 120: 682-707.
2. Martínez J, Abad-González A, Aparicio J, et al. The Spanish Pancreatic Club recommendations for the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis: part 1 (diagnosis). *Pancreatology* 2013; 13: 8-17.
3. Berger Z, Mancilla C: ¿Es la pancreatitis crónica una enfermedad rara en Chile? ¿Subdiagnóstico, baja prevalencia o ambos? *Rev Med Chile* 2016; 144: 1544-52.
4. de-Madaria E, Abad-González A, Aparicio J, et al. The Spanish Pancreatic Club's recommendations for the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis: Part 2 (treatment). *Pancreatology* 2013; 13: 18-28
5. Kahl S, Glasbrenner B, Leodolter A, et al. EUS in the diagnosis of early chronic pancreatitis: a prospective follow-up study. *Gastrointest Endosc* 2002; 55: 507-11.
6. Dumonceau J, Delhay M, Tringali A, et al. Endoscopic treatment of chronic pancreatitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy* 2012; 44: 784-800.
7. Díaz A, Urzúa A, Yunge P, Berger Z. Tratamiento endoscópico en la pancreatitis crónica. Seguimiento a largo plazo. *Rev Med Chile* 2015; 143: 1121-8.
8. Ammann R, Muellhaupt B. The natural history of pain in alcoholic chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 1999; 116: 1132-40.
9. Lowenfels A, Maisonneuve P, Cavallini G, et al. Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Pancreatitis Study Group. *N Engl J Med* 1993; 328: 1433-7.
10. Sah R, Chari S. Autoimmune pancreatitis: an update on classification, diagnosis, natural history and management. *Curr Gastroenterol Rep* 2012; 14: 95-105.

# LESIONES QUÍSTICAS DEL PÁNCREAS

*Dr. Guillermo Watkins Sepúlveda*

## **Introducción**

La importancia de conocer las Neoplasias Quísticas de Páncreas (NQP) radica en el aumento de su incidencia, en la potencial malignización de algunas de ellas, en que afectan más frecuentemente a la población mayor y que su resección quirúrgica no está exenta de morbimortalidad. La conducta de intervención u observación tiene gran importancia para el médico clínico.

## **Historia**

A principios del siglo XIX, se clasificaron las lesiones quísticas del páncreas en quistes infecciosos, quistes hemorrágicos, quistes de retención y pseudoquistes. En 1830, Beust publicó un quiste pancreático neoplásico. En 1926, Fiedenwald y Cullen publicaron la transformación maligna de tres neoplasias quísticas drenadas con anterioridad. Luego, en 1929, Lichtenstein publicó la “transformación” de un cistoadenoma en un cistoadenocarcinoma. El mismo año se diferencian por primera vez los tumores macroquísticos (con epitelio de recubrimiento cilíndrico) de los tumores microquísticos (con epitelio de recubrimiento cuboide). Sólo en el año 1978, Compagno y Oertel, caracterizan las lesiones quísticas serosas y mucinosas y en 1982 Ohashi describe la neoplasia papilar intraductal mucinosa.

## **Epidemiología**

Las NQP han incrementado su prevalencia llegando a encontrarse entre 2,6 y 13,5% de las Tomografías computadas (TAC) o Resonancias de abdomen (RNM) realizadas en adultos por otra causa. La cifra puede llegar a 40% en los mayores de 80 años. En Chile, la estadística ministerial de egresos hospitalarios recién las individualizó a partir del año 2012 y muestra una prevalencia anual para el período 2012-2014 de 52 casos, cifra muy por debajo de su incidencia real debido a que la mayoría de estas lesiones son manejadas en forma ambulatoria. Estos 52 casos pueden corresponder a las NQP tratadas quirúrgicamente.

## **Clasificación de las NQP**

Existen varias clasificaciones de las NQP, una de ellas es la de la Organización Mundial de la Salud (OMS), que se muestra en la Figura 1.

Dada la complejidad de la clasificación de la OMS se han desarrollado otras

<b>I. Tumores primarios</b>	<b>II. Tumores Secundarios</b>
<p><i>A. Páncreas exocrino</i></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Benigno                             <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Cistadenoma seroso</li> <li>b. Cistadenoma mucinoso</li> <li>c. Adenoma mucinoso papilar intraductal</li> <li>d. Teratoma quístico mucinoso</li> </ol> </li> <li>2. "Borderline" (incierto potencial maligno)                             <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Tumor quístico mucinoso con moderada displasia</li> <li>b. Tumor mucinoso papilar intraductal con displasia moderada</li> <li>c. Tumor sólido pseudopapilar</li> </ol> </li> <li>3. Maligno                             <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Adenocarcinoma ductal</li> <li>b. Carcinoma indiferenciado (anaplásico)</li> <li>c. Cistadenocarcinoma seroso</li> <li>d. Cistadenocarcinoma mucinoso:                                     <ol style="list-style-type: none"> <li>no invasivo o invasivo</li> </ol> </li> <li>e. Carcinoma mucinoso papilar intraductal:                                     <ol style="list-style-type: none"> <li>no invasivo o invasivo</li> </ol> </li> <li>f. Cistadenocarcinoma de células acinares</li> <li>g. Carcinoma sólido papilar</li> </ol> </li> </ol> <p><i>B. Páncreas endocrino</i></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Tumores de islotes celulares funcionantes y no funcionantes</li> </ol>	<p><i>A. Tumores quísticos del páncreas exocrino</i></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Pseudoquiste</li> <li>2. Quiste congénito</li> <li>3. Quiste linfoepitelial</li> <li>4. Quiste endometrial</li> <li>5. Quiste de retención</li> <li>6. Quiste parasitario</li> <li>7. Quiste de pared duodenal paraampular</li> <li>8. Quiste enterógeno</li> </ol>

**Figura 1.** Clasificación de la OMS para las NQP.

clasificaciones más simples. Sobre la base de la frecuencia de lesiones encontradas, se ha masificado una clasificación abreviada de las NQP:

1. Neoplasia quística seroso (SCN) 16%.
2. Neoplasia quística mucinosa (MCN) 23%.
3. Neoplasia papilar intraductal mucinosa de rama principal (MD-IPMN) 21%.
4. Neoplasia papilar intraductal mucinosa de rama secundaria (BD-IPMN) 17%.
5. Neoplasia neuroendocrina quística (CPEN) 7%.
6. Neoplasia sólida pseudopapilar (SPN) 4%.
7. Otras Neoplasias quísticas 11%.

Por razones de extensión del texto se analizarán las 4 primeras lesiones.

## **Clínica NQP**

El diámetro promedio de la lesión al momento del diagnóstico se ha reducido de 2,4 cm hace una década a 1,6 cm en la actualidad. Por esta razón, la forma de presentación más frecuente es asintomática hasta en 80% de los casos. En los pacientes sintomáticos, la manifestación más frecuente es el dolor abdominal (65-73%), le

siguen la pérdida de peso (30-40%), pancreatitis aguda (28-37%), ictericia (15-20%) y masa palpable (2-8%).

## Diagnóstico

El estándar diagnóstico actual es con TAC y RNM de abdomen con colangiorrisonancia (CRNM). En los casos que se requiere mayor grado de precisión se puede recurrir a la endosonografía y punción diagnóstica.

El análisis del líquido permite definir la ausencia o presencia de mucina extracelular lo que diferencia lesiones serosas de mucinosas exclusivamente. La determinación de antígeno carcinoembrionario (CEA) permite definir si el líquido es seroso (nivel inferior a 5 ng/mL) o mucinoso (nivel superior a 192 ng/mL), pero no logra definir malignidad. La citología permite sospechar o confirmar malignidad así como diagnosticar lesiones neuroendocrinas. La presencia de altas concentraciones de amilasa orienta a lesión inflamatoria (Pseudoquistes).

Con la información de las imágenes, el estudio bioquímico y citológico del líquido proveniente de la NQP, se toma la decisión clínica de intervención u observación, así como del tipo y frecuencia de observación. En este punto se debe tener presente que la conducta está definida por consensos de expertos dada la carencia de otro tipo de evidencia.

## Neoplasia quística serosa (SCN)

Inicialmente clasificada como “Cistoadenomas”, lo que no permitía diferenciarlos de los mucinosos. Se diferenciaron a partir de 1978. Se los conoce como adenomas microquísticos. Son más frecuentes en mujeres (65%), con edad promedio de 62 años y la mayoría son asintomáticos. Los síntomas, si existen, son inespecíficos en 60% de los casos (dolor abdominal, dispepsia) y en el examen físico puede haber una masa palpable. Rara vez existe ictericia, pérdida de peso o melena. Pueden alcanzar gran volumen, pero es rara la sintomatología por “efecto de masa”. La presentación clínica con imágenes características se observa en 90% de los casos: áreas quísticas pequeñas múltiples “en panal de abeja”, escara central estrellada y/o calcificada y un estroma hipervascularizado.

## Neoplasia mucinosa quística (MCN)

Se los conoce como neoplasia macroquística y son las NQP más frecuentes. Tienen un alto potencial maligno. Predominantemente afectan al sexo femenino (84 a 100%) con una edad promedio de 53 años. Producen síntomas más frecuentemente que en la SCN (dolor y masa palpable). Son benignos en 65% de los casos, borderline en 30% y malignos, menos del 10%, por lo que se considera una lesión premaligna. Se ubican más frecuentemente en el cuerpo y la cola del páncreas, produciendo una

imagen quística menor de 2 cm de diámetro, con áreas sólidas, septos y calcificaciones (vale la pena notar que la calcificación periférica en “cáscara de huevo” señala malignidad con alta probabilidad). Puede llegar a desplazar el conducto pancreático. No se demuestra comunicación con el conducto pancreático.

### **Neoplasia papilar intraductal mucinosa (IPMN)**

Su caracterización es reciente. Se las ha denominado de varias maneras (ectasia mucinosa ductal, tumor hipersecretor de mucina, adenomatosis vellosa mucinosa, etc.). Por el hallazgo frecuente de dilatación irregular del conducto principal, con o sin dilataciones quísticas de conductos periféricos y atrofia de parénquima pancreático, se puede confundir con la pancreatitis crónica del adulto mayor. Existen dos subclases de IPMN según su origen: del conducto pancreático principal y de los conductos secundarios. Si se encuentra en el conducto pancreático principal, produce una acentuada dilatación del conducto de Wirsung, por una parte la lesión quística misma y especialmente si se ubica en la cabeza del páncreas, llegando a formar un gran tapón de mucina, produciendo una dilatación por obstrucción hacia el cuerpo y cola. La probabilidad de malignización de IPMN del conducto principal es alta, más aún, en la mayoría de los casos, por lo menos displasia de alto grado está presente en la lesión en el momento del diagnóstico. Sin embargo, el pronóstico postquirúrgico es incomparablemente mejor que en el adenocarcinoma pancreático.

Los IPMN de los conductos secundarios en muchos casos son múltiples y asintomáticos. Presentan un aumento de incidencia “epidémico” (ambiental o genético). Los síntomas en algunos casos pueden ser semejantes a la pancreatitis crónica (dolor crónico), en ausencia de factores predisponentes de pancreatitis crónica (alcohol, historia familiar). La edad promedio es aproximadamente 68 años y es más frecuente en hombres. La mayoría de ellos son pequeños, sin características imagenológicas “preocupantes” (“worrysome features” en literatura inglesa) y la probabilidad de crecimiento y malignización consecutiva es relativamente baja, por lo que se puede decidir seguimiento de ellos, siendo la colangiorrsonancia sin medio de contraste un método suficiente.

El compromiso del conducto pancreático principal es un indicador de mayor riesgo de malignidad, lo mismo que la presencia de nodulaciones en la pared, engrosamiento parietal y diámetro mayor de 3 cm.

Una síntesis de las principales características de las NQP más frecuentes se encuentra en la Tabla 1.

### **Tratamiento**

1. Frente a una NQP estudiada con TAC de abdomen (protocolo de páncreas) y RNM con CRNM, la primera pregunta es si existen antecedentes de pancreatitis aguda. Si la respuesta es afirmativa, se debe excluir la presencia de un pseudoquistes inflamatorio.

**Tabla 1. Características de las diferentes NQP y valores de amilasa y CEA en el líquido del quiste**

	<b>Comunicación con Wirsung</b>	<b>Malignización</b>	<b>Amilasa</b>	<b>CEA</b>
Pseudoquiste	No	No	Alta	Baja
Cistadenoma seroso	No	No	Baja	Baja
Cistadenoma mucinoso	No	Sí, < 30%	Baja	Alta
IPMN de conducto principal	Sí	Frecuente, > 70%	+/-	Alta
IPMN de rama secundaria	Rara	Sí, < 15%	Baja	Alta

2. El siguiente paso es evaluar la presencia de síntomas atribuibles al quiste: dolor visceral continuo, baja de peso, ictericia, masa palpable, pancreatitis aguda recurrente. Frente a una lesión sintomática considerar la resección quirúrgica.
3. NQP asintomática: evaluar la existencia de signos sospechosos de malignidad: dilatación del conducto pancreático principal > 10 mm; paredes quísticas gruesas; presencia de nodulaciones parietales. Frente a una lesión sospechosa de malignidad considerar la resección quirúrgica.
4. NQP asintomática y sin sospecha de malignidad: evaluar el tamaño. Si el diámetro de la lesión es < 3 cm y presenta característica imagenológica de neoplasia quística serosa (microquística, escara), se recomienda observación y seguimiento con imágenes. En el caso de no presentar características de lesión serosa, considerar la endosonografía (EUS) con punción con aguja fina.
5. Si la característica imagenológica a la EUS se mantiene, sin sospecha de malignidad y el líquido aspirado es seroso, con ausencia de mucina y CEA < 5 ng/mL, se recomienda observación y seguimiento con imágenes.
6. Si en la EUS se evidencian características de riesgo de malignidad (pared gruesa, presencia de nodulaciones o dilatación del conducto pancreático principal) y/o el líquido aspirado es mucina con CEA > 192 ng/mL, considerar la resección quirúrgica.
7. Si en la EUS no existen signos sugerentes de malignidad, hay comunicación de la lesión con una rama secundaria del conducto pancreático y el líquido aspirado es mucina con CEA > 192 ng/mL, se recomienda observación y seguimiento con imágenes.
8. Si en la EUS no se precisa comunicación de la lesión con el conducto pancreático o una de sus ramas, se califica a la NQP como MCN y se recomienda considerar la resección quirúrgica.



## Referencias

1. Stark A, Donahue T, Reber H, Hines O. Pancreatic cyst disease: a review. *JAMA* 2016; 315: 1882-93.
2. Ministerio de Salud. Chile. Anuario de Egresos Hospitalarios Chile 2012-2014. <http://www.deis.cl/wp-content/uploads/2015/04/IBS-2014.pdf>
3. Farrell J. Pancreatic cysts and guidelines. *Dig Dis Sci* 2017; 62: 1827-39.
4. Spinelli K, Fromwiller T, Daniel R, et al. Cystic pancreatic neoplasms: observe or operate. *Ann Surg* 2004; 239: 651-7.
5. Greer J, Ferrone C. Spectrum and classification of cystic neoplasms of the pancreas. *Surg Oncol Clin N Am* 2016; 25: 339-50.
6. Kim T, Fernández-del Castillo C. Diagnosis and management of pancreatic cystic neoplasms. *Hematol Oncol Clin North Am* 2015; 29: 655-74.
7. Sakorafas G, Sarr M. Cystic neoplasms of the pancreas; what a clinician should know. *Cancer Treat Rev* 2005; 31: 507-35.
8. Zamboni G, Klöppel G, Hruan R, et al. Mucinous cystic neoplasm of the pancreas. En Hamilton S, Altonen L (Eds). *Pathology and genetics of tumours of the digestive system*. World Health Organization classification of tumours. IARC. Press, Lyon 2000; págs. 234-40.
9. Al Efishat M, Allen P. Therapeutic approach to cystic neoplasms of the pancreas. *Surg Oncol Clin N Am* 2016; 25: 351-61.
10. Sethi V, Giri B, Saluja A, Dudeja V. Insights into the pathogenesis of pancreatic cystic neoplasms. *Dig Dis Sci* 2017; 62: 1778-86.

---

# CÁNCER DE PÁNCREAS

---

*Dr. Juan Francisco Guerra Castro*

## **Magnitud del problema y epidemiología**

El cáncer (adenocarcinoma) de páncreas es una enfermedad de elevada mortalidad. Representa la cuarta causa más frecuente de mortalidad por cáncer y es la segunda (después de cáncer de colon y recto) causa más frecuente de mortalidad por cáncer digestivo. De acuerdo con la Sociedad Americana de Cáncer; globalmente, sólo 7% de los pacientes estarán vivos 5 años después del diagnóstico, con 25% de sobrevida a 5 años en pacientes diagnosticados con enfermedad localizada o estadio 1, (sólo 9% de la población total de pacientes). Así, la mayoría de los pacientes se presentan con estadios avanzados y/o con enfermedad metastásica, con una pobre sobrevida global.

Debido a la ya mencionada letalidad de esta enfermedad, el reconocimiento de factores de riesgo modificables, tales como fumar y obesidad resulta fundamental. Tasas altas de incidencia son evidentes en pacientes mayores de 65 años, sexo masculino, raza negra y portadores de pancreatitis crónica. Otros factores como diabetes mellitus tipo 2 de larga data e infección por *Helicobacter pylori* han sido también asociados, aunque este último con menor evidencia. La mayoría de los pacientes presentan enfermedad esporádica, pero igualmente se han visto incidencias mayores en portadores de mutaciones en PALB2, BRCA2, LKB1, etc.

Hasta el momento carecemos de algún marcador que nos oriente para planificar estrategias de tamizaje y menos que nos entregue alguna recomendación en relación al manejo o pronóstico.

## **Clínica**

Las manifestaciones clínicas dependerán del estadio en que se encuentren los pacientes. Un porcentaje importante de los casos presentan un síndrome de ictericia obstructiva, que puede estar asociado a baja de peso y/o dolor abdominal. Otros pacientes pueden presentarse como diabetes de reciente diagnóstico o descompensación de una diabetes ya existente. Otros síntomas como pancreatitis, colangitis o un síndrome consuntivo son menos frecuentes, pero requiere que el clínico tenga alta sospecha diagnóstica especialmente en grupos de “mayor riesgo”.

## **Diagnóstico y etapificación**

### ***Estudios radiológicos***

En muchos centros, la Tomografía computada (TAC) es la imagen de elección para fines diagnósticos de pacientes con sintomatología que hagan sospechar al clínico la posibilidad de un cáncer de páncreas. Asimismo, puede significar una herramienta de mucha ayuda para la etapificación de éste. La TAC debe ser realizada siguiendo

un “protocolo de páncreas”, caracterizado básicamente por una rápida inyección de medio de contraste yodado, con reconstrucciones post contraste arteriales y venosas que nos permitirán evaluar a) *la masa parenquimatosa*, que se presenta como una masa hipodensa –más fácilmente advertible en la fase arterial– asociada típicamente a una interrupción del conducto de Wirsung y b) *la vasculatura*, arterial (tronco celíaco, arteria hepática común y propia y arteria mesentérica superior) y venosa (vena mesentérica superior, esplénica y porta). La fase venosa es la que nos permite más fácilmente reconocer metástasis. Un adecuado estudio debiera comprender cortes coronales y/o sagitales para determinar el grado de invasión de las diversas estructuras así como variantes anatómicas vasculares. La Resonancia magnética (RM) es igualmente útil para fines de diagnóstico y etapificación, siendo las secuencias post administración de gadolinio las más importantes para la evaluación de infiltración local y vascular, así como la presencia de metástasis. Estos elementos determinarán en forma muy significativa la conducta a seguir.

Considerando que la resección quirúrgica con criterio oncológico (R0) es la única alternativa potencialmente curativa en esta enfermedad, las resecciones vasculares con o sin reconstrucción, son cada vez más frecuentes, precisamente con la idea de realizar cirugías R0. La *American Joint Commission on Cancer (AJCC)* considera invasión venosa aislada como un T3 y la infiltración arterial T4. En medio de esto aparece el concepto de resecabilidad “*borderline*”, lo que se refiere a invasión venosa mayor o excepcionalmente, invasión arterial focal. En estos pacientes, la neoadjuvancia es la opción propuesta por muchos grupos incluyendo el nuestro.

### **Endosonografía**

La endosonografía es el método más sensible para detectar tumores pancreáticos benignos o malignos, con valores de sensibilidad que alcanzan hasta 95%, por lo que su uso es común, en caracterización de tumores pequeños (< 20 mm), parcialmente visualizados con otras técnicas o en cualquier paciente portador de una ictericia obstructiva en estudio, en los cuales los estudios de imágenes (TAC o RM) no logran visualizar un tumor. Sería recomendable también como tamizaje en individuos de alto riesgo, pero su accesibilidad y costo limitan su aplicación. En pacientes que irán a neoadjuvancia, tratamiento oncológico, paliativo o frente a una duda diagnóstica; la endosonografía permite la obtención de muestras para confirmación histológica. Es importante señalar que esta confirmación histo-patológica NO es requisito para derivar un paciente para cirugía.

### **Tratamiento**

El cáncer de páncreas, así como otro tipo de patologías de alto impacto, deben ser enfrentados bajo el formato de un equipo multidisciplinario, con la idea de ofrecer un tratamiento individualizado y de consenso. Bajo esta mirada, más pacientes tendrán un tratamiento oportuno y adecuado para cada caso particular. Importante es también, por supuesto, que la conformación de estos equipos multidisciplinarios sea conforme a los intereses y formación (capacitación) de sus miembros.

## **Cirugía**

La cirugía es la única alternativa potencialmente curativa para el cáncer de páncreas. La correcta evaluación u optimización de las posibles comorbilidades del paciente nos entregarán una idea de la operabilidad de cada caso particular. Por otro lado, la evaluación crítica de las imágenes nos permitirá determinar la resecabilidad. Es así que cada paciente debiera ser catalogado como:

1. *Resecable*: Ausencia de enfermedad extrapancreática, permeabilidad venosa portomesentérica, plano de tejido conectivo entre tumor y arterias hepática y mesentérica superior;
2. *Borderline resecable*: Compromiso parcial de vena porta o mesentérica superior, las que mantienen su lumen, u oclusión de un segmento corto con posibilidad de reconstrucción o contacto arterial en menos de 180 grados o menos de 50% de circunferencia;
3. *Localmente avanzado*: Oclusión portomesentérica sin opción de reconstrucción o compromiso arterial circunferencial;
4. *Metastásico*: Evidencia de enfermedad a distancia (hígado, peritoneo, otros).

El objetivo quirúrgico es lograr la extirpación completa del tumor, sin evidencias de enfermedad residual macro ni microscópica en los bordes (R0), ya que cirugías con borde quirúrgico microscópico (R1), o más aún, borde macroscópicamente positivo (R2), se asocian con menor sobrevida global y libre de enfermedad.

Según la localización del tumor en la glándula pancreática, la cirugía a realizar será una pancreatoduodenectomía (operación de Whipple), en caso de lesiones ubicadas en la cabeza del páncreas; o una pancreatectomía corporocaudal para tumores localizados en el cuerpo o cola.

Gracias al desarrollo y refinamiento de la técnica quirúrgica, a los cuidados perioperatorios (anestesia y unidades de cuidados intensivos) y probablemente lo más importante: lograr concentrar casos en centros y cirujanos de alto volumen, se ha logrado reducir las cifras de mortalidad post pancreatectomía a valores alrededor de 2%, pero aún se mantienen elevadas cifras de morbilidad (30-40%), dentro de las que se cuentan las fistulas pancreáticas, retardo del vaciamiento gástrico, sangrado, complicaciones tromboembólicas, etc.

## **Terapia sistémica**

En los casos con enfermedad resecable, las 2 posibilidades de terapia sistémica son a) la *neoadyuvancia seguida de resección*, la que ha demostrado ser bastante segura y no retarda la cirugía. Por otro lado, b) la *terapia adyuvante* principalmente con regímenes basados en Gemcitabina y más recientemente FOLFIRINOX, ha demostrado mejorías de sobrevida global y libre de enfermedad. El rol de agentes neoadyuvantes en el caso de tumores catalogados como “borderline” fue mencionado antes. En el escenario de pacientes con enfermedad metastásica, la aproximación debiera depender de los síntomas, performance status y las comorbilidades. En ese sentido, FOLFIRINOX o algún esquema basado en Gemcitabina pueden ser aplicados.

En la Figura 1 se observa algoritmo que resume el enfoque ante la sospecha de cáncer de páncreas y manejo.

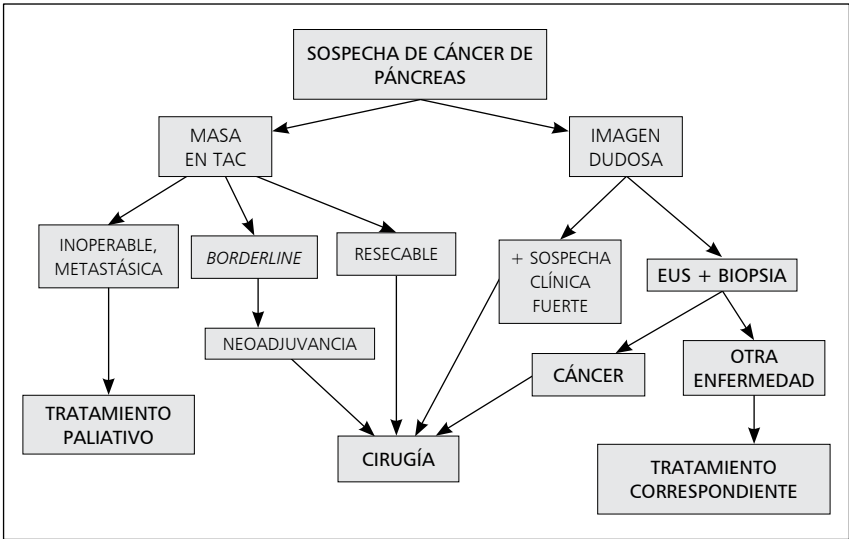


Figura 1. Algoritmo propuesto ante sospecha de cáncer de páncreas.

**Paliación**

La terapia paliativa estará dirigida a pacientes portadores de enfermedad irresecable y debe estar enfocada al alivio de síntomas y mejoría de la calidad de vida. La clave de esta paliación estará en la individualización de la terapia, según los distintos casos. El concurso de un especialista en cuidados paliativos resultará de mayor relevancia para una adecuada racionalidad de los eventuales procedimientos y la monitorización de estos.

El manejo del dolor, obstrucción duodenal, ictericia obstructiva y alguna otra complicación derivada del efecto masa del tumor deberá ser manejada según la realidad de cada institución y según las competencias de los diversos especialistas ya sea por vía quirúrgica, endoscópica, radiología intervencional y muchas veces un enfoque complementario será el más adecuado.

## Referencias

1. Siegel R, Miller K, Jemal A. Cancer statistics. 2016. *CA Cancer J Clin* 2016; 66: 7-30.
2. Howlader N, Noone A, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2013 National Cancer Institute; Bethesda, Maryland. En [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2013/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2013/)
3. Waddell N, Pajic M, Patch A, et al. Whole genomes redefine the mutational landscape of pancreatic cancer. *Nature* 2015; 518: 495-501.
4. Tamm E, Balachandran A, Bhosale P, et al. Imaging of pancreatic adenocarcinoma: update on staging/resectability. *Radiol Clin N Am* 2012; 50: 407-28.
5. Galindo J, Gabrielli M, Guerra J, et al. Neoadjuvant chemoradiation therapy for borderline pancreatic adenocarcinoma: report of two cases. *World J Surg Oncol* 2013; 11: 37.
6. Al-Haddad M, DeWitt J. EUS and pancreatic tumors. En Hawes R, Fockens P, Varadarajulu S. (Eds). *Endosonography*; 2ª Ed. Elsevier Presss, London, UK, 2011, págs 148-65.
7. Howard T, Krug J, Yu J, et al. A margin-negative R0 resection accomplished with minimal postoperative complications is the surgeon's contribution to long-term survival in pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg* 2006; 10: 1338-45.
8. Ziegler K, Nakeeb A, Pitt H, et al. Pancreatic surgery: evolution at a high-volume center. *Surgery* 2010; 148: 702-9.
9. Tzeng C, Katz M, Fleming J, et al. Morbidity and mortality after pancreaticoduodenectomy in patients with borderline resectable type C clinical classification. *J Gastrointest Surg* 2014; 18: 146-55.
10. Heinrich S, Schafer M, Weber A, et al. Neoadjuvant chemotherapy generates a significant tumor response in resectable pancreatic cancer without increasing morbidity: results of a prospective phase II trial. *Ann Surg* 2008; 248: 1014-22.

# — TABLA DE PREVENCIÓN DE HEPATITIS VIRALES —

*Dra. Karen Hola Chamy*

## **Hepatitis A (VHA)**

### ***Medidas higiénicas***

La eliminación de aguas residuales, el manejo de excretas y la mejoría de condiciones sanitarias, son las medidas primordiales en zonas en desarrollo.

### ***Inmunización pasiva (gammaglobulina convencional)***

- Confiere protección a través de transferencia pasiva de anticuerpos.
- Debe administrarse dentro de las dos semanas posteriores a la exposición con lo que se obtiene 80-90% de protección efectiva para prevenir la hepatitis A.
- Dosis aconsejadas 0,02-0,06 ml/kg de peso. Se obtiene protección a los 3-6 días de la administración y por 3-5 meses, respectivamente.

### ***Indicación***

- Personas que viajan a países endémicos.
- Contactos intrafamiliares de pacientes afectados.
- Niños que acuden a centros donde se ha declarado un brote y al personal que los atiende.

### ***Inconvenientes***

- Corta duración de la protección.
- Bajos títulos de anti-HVA presentes en preparados comerciales.
- Puede disminuir la eficacia de vacunas con virus atenuado si se administra conjuntamente.

### ***Contraindicaciones***

- Se ha descrito anafilaxis luego de administración repetida en personas con conocida deficiencia de IgA, por lo que no se recomienda su uso.
- No está contraindicada en embarazo y lactancia.

### ***Inmunización activa (vacuna)***

#### ***Preparados comerciales disponibles, todas de virus inactivos***

HAVRIX R (1440 UE); HAVRIX JUNIOR R (720 UE) y TWINRIX R (720 UE de antígeno de VHA y 20 mcg. de proteína de antígeno de superficie virus B de la hepatitis).

#### ***Dosificación***

HAVRIX: Para mayores de 18 años, a los 0 y 6 meses más un refuerzo al año.

HAVRIX JUNIOR: entre 1 y 18 años, administración igual que anterior.

TWINRIX: Se administra en tres dosis 0, 1 y 6 meses.

Vía de Administración: Intramuscular en deltoides.

### ***Indicación***

- Niños mayores de un año.
- Personas que viajen a países de endemia alta o intermedia.
- Brotes en poblaciones de alto riesgo.
- Personas con riesgo de infección ocupacional (trabajan en laboratorio con HVA).
- Pacientes con enfermedad hepática crónica.
- Pacientes en espera de trasplante hepático con serología negativa.
- Manipuladores de alimentos.

### ***Reacciones Adversas***

Bien tolerada, puede producir reacciones locales en el sitio de punción, cefalea o fiebre.

## **Hepatitis B (VHB)**

### ***Acciones contra factores de riesgo***

- Determinación de HBsAg en donantes de sangre, de órganos y hemodializados.
- Reducción de promiscuidad sexual y uso de preservativo.
- Disminución del hábito de intercambiar jeringas en drogadictos.
- Unidades de diálisis aisladas en pacientes HBsAg positivos.

### ***Inmunización pasiva (gammaglobulina hiperinmune para HVB)***

La gammaglobulina estándar es ineficaz.

### ***Indicaciones***

- Prevención de transmisión vertical.
- Inoculación accidental en personal sanitario no vacunado.
- Contacto sexual ocasional con persona infectada en sujeto susceptible o que desconoce estado inmunitario.
- Enfermo sometido a trasplante hepático por hepatopatía causada por HVB.

### ***Dosis***

Cada 1 ml de solución contiene 200 U de anti-HBsAg. Ampollas de 1 y 5 ml.

### ***Inoculación accidental en no vacunado***

Administrar 5 ml de gammaglobulina las primeras horas post exposición e iniciar plan de vacunación.

Si tiene antecedente de haber sido no respondedor previamente a la vacuna, debe recibir dos dosis de gammaglobulina con intervalo de un mes, más revacunación.

Vacunado que desconoce estado de inmunidad, realizar anti-HBsAg dentro de 48 h, si es menor de 10 IU/ ml, indicar gammaglobulina y revacunar.



**Recién nacido de madre seropositiva**

Administrar 0,5 ml y primera dosis de vacuna dentro de las primeras 12 h desde el nacimiento en sitio de punción diferente.

**Inconvenientes**

Costo y brevedad del período que confiere protección.

**Inmunización activa (vacuna)**

En la actualidad, la mayoría de los preparados utilizados, son productos recombinantes de antígeno de superficie producidos por clonación del gen S, mediante técnica de DNA recombinante por intermedio de la levadura *Saccharomyces cerevisiae*.

Desde el 2005 incluido en programa de vacunación en Chile.

Programa de vacunas del Ministerio de Salud 2017		
Edad	Vacunas	Protege contra
Recién nacido	BCG	Tuberculosis
2 meses	Pentavalente	Hepatitis B Difteria, Tétanos, Tos Convulsiva, Influenzae B
	Polio inyectable	Poliomielitis
	Neumocócica conjugada	Enfermedades por Neumococos
4 meses	Pentavalente	Hepatitis B Difteria, Tétanos, Tos Convulsiva, Influenzae B
	Polio oral	Poliomielitis
	Neumocócica conjugada	Enfermedades por Neumococos
6 meses	Pentavalente	Hepatitis B Difteria, Tétanos, Tos Convulsiva, influenzae B
	Polio oral	Poliomielitis
	Neumocócica conjugada Sólo prematuros	Enfermedad invasora por <i>S. pneumoniae</i>
12 meses	Tresvímica	Sarampión - Paperas - Rubéola
	Neumocócica conjugada	Enfermedades por Neumococos
	Meningocócica conjugada	Enfermedad por <i>N. meningitidis</i>
18 meses	Pentavalente	Hepatitis B Difteria, Tétanos, Tos Convulsiva, influenzae B
	Polio oral	Poliomielitis
	Hepatitis A	Hepatitis A (sólo Arica Parinacota, Tarapacá y algunas comunes Bío-Bío)
1° año básico	Tresvímica	Sarampión – Paperas – Rubéola
	dTp (acelular)	Difteria, Tétanos, Tos Convulsiva
4° básico	VPH	Papiloma humano
5° básico	VPH segunda dosis	Papiloma humano
8° básico	dTp (acelular)	Difteria, tétanos, Tos Convulsiva
Adultos de 65 años	Neumo23	Enfermedades por Neumococos

### *Preparados comerciales*

RECOMBIBAX HB; ENGERIX B y TWINRIX (Combinada con vacuna para VHA).

ENGERIX B: en menores de 11 años 0,5 cc y mayores de esa edad 1cc (20 mcg).

Dializados e inmunocomprometidos: doble dosis de 1 cc (40 mcg).

TWINRIX: Adultos 1 ml (720 UE/VA-20 mcgHBsAg).

TWINRIX: Junior 0,5 cc (360 UE/VA-10 mcgHBsAg), para niños entre 1 y 15 años.

### *Dosificación*

En adultos dosis 0-1 mes y 6 meses.

### *Vía de administración*

Intramuscular deltoides en adulto y cara antero lateral del muslo en RN.

### *Eficacia*

Se obtiene seropositividad sobre 95-98%.

Se considera eficaz con títulos mayores de 10 UI/ml.

La protección tiene una duración de al menos 15 años.

### *Existen factores predictores de no respuesta.*

- Mayor edad (> 40 años); sexo masculino; obesidad; fumadores e inmunodeprimidos.

### *Indicaciones*

- Exposición laboral.
- Convivientes con enfermos agudos o portadores crónicos del HVB.
- Recién nacido de madres portadoras de HVB.
- Pacientes en programa de hemodiálisis.
- Pacientes en programa de trasplante.
- Pacientes que requieran múltiples transfusiones de sangre o hemoderivados.
- Promiscuidad sexual.
- Viajeros a zonas endémicas de prevalencia media-alta.
- Drogadicción ev.
- Personal e internos de instituciones cerradas.

### *Reacciones adversas*

Es generalmente bien tolerada, pueden presentar mialgias, en menos del 5% fiebre.

Fatiga, náuseas, *rash*, artralgias menos de 1%.

Anafilaxis muy rara.

No hay asociación significativa epidemiológica entre eventos neurológicos descritos y la vacuna.

### *Contraindicaciones*

Hipersensibilidad a algún componente.

No está contraindicada en embarazada.

## **Hepatitis D**

Su profilaxis se basa en prevención del HVB.

## **Hepatitis C**

Prevención de transmisión parenteral por bancos de sangre.

No existen medidas inmuno-protectoras ni activas ni pasivas para este virus.

## **Hepatitis E**

Medidas higiénicas de prevención igual que HVA.

Vacuna en estudio.

## **Referencias**

1. Yu A, Cheung R, Keefe E. Hepatitis B vaccines. *Infec Dis Clin North Am* 2006; 20: 27-45.
2. Alter M. Epidemiology and prevention of hepatitis B. *Semin Liver Dis* 2003; 23: 39-46.
3. Cofré J, Abarca K. Vacuna anti hepatitis A. *Rev Chilena Infectol* 2003; 20: 243-52.
4. Ampurdanés S, Forns X. Profilaxis de las Hepatitis víricas. En Valenzuela J., Rodés J. *Gastroenterología y Hepatología, Mediterráneo* 1997; págs. 757-62.

# — PROFILAXIS ANTIBIÓTICA EN PROCEDIMIENTOS ENDOSCÓPICOS DIGESTIVOS (ENDOCARDITIS BACTERIANA Y OTRAS INFECCIONES ASOCIADAS) —

*Dr. Alex Díaz Molina*

La translocación bacteriana procedente de la flora microbiana endógena, hacia la circulación, puede ocurrir durante la endoscopia digestiva. Esta se produciría por el trauma mucoso asociado al procedimiento. Lo que conlleva un pequeño riesgo de infección local o en tejidos distantes al sitio intervenido (como ejemplo endocarditis bacteriana-EB).

Este capítulo proporciona las recomendaciones para la profilaxis antibiótica peri-procedimiento, basándose fundamentalmente en las guías de la American Heart Association (AHA), y la actualización de la American Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE).

El propósito de la profilaxis antibiótica durante la endoscopia digestiva, es reducir el riesgo de eventos adversos infecciosos iatrogénicos, sin embargo, esta no se recomienda de rutina para la endocarditis infecciosa, debido a los siguientes argumentos:

1. La bacteriemia relacionada con la endoscopia presenta un riesgo muy pequeño de EB, con sólo unos 25 casos reportados de los cerca de 20 millones de procedimientos realizados en los Estados Unidos cada año. No existen datos suficientes que cuantifiquen con confianza, las tasas de bacteriemia en los nuevos procedimientos endoscópicos (miotomía endoscópica oral, disección submucosa o resección endoscópica de la mucosa).
2. No existen datos que demuestren una asociación causal entre los procedimientos endoscópicos y la EB o que la profilaxis antibiótica previa a los procedimientos endoscópicos proteja contra la EB.
3. La EB tiene mayor probabilidad de ser causada por bacteriemias producidas por actividades de la vida diaria, como el cepillado de dientes, que por procedimientos endoscópicos.
4. Un muy pequeño número de casos de EB puede ser prevenido, aun cuando la profilaxis fuese 100% efectiva.

Combinar el riesgo del procedimiento con el riesgo del paciente ha limitado la profilaxis antibiótica para la prevención de EB a sólo algunas cardiopatías, que se encuentran resumidas en la Tabla 1.

Para la prevención de otras infecciones (no EB) asociadas a los procedimientos endoscópicos, debemos conocer los riesgos asociados:

Los procedimientos con altas tasas de bacteriemia son:

- Dilatación esofágica (12 a 22%).
- Escleroterapia variceal (hasta en 52%, promedio 14,6%).

**Tabla 1. Patologías cardíacas en las que se recomienda profilaxis**

Paciente receptor de trasplante cardíaco que desarrolla valvulopatía
Cardiopatías congénitas <sup>(a)</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cardiopatía congénita cianótica NO reparada (incluye shunts paliativos)</li> <li>• Cardiopatía congénita totalmente reparada (en los últimos 6 meses), con prótesis u otros dispositivos, por vía quirúrgica o endovascular<sup>(b)</sup></li> <li>• Cardiopatía congénita reparada, con defecto residual en el sitio o adyacente al sitio del material protésico</li> </ul>
Endocarditis infecciosa previa
Válvula cardíaca protésica
Cardiopatías asociadas a un peor outcome en caso de presentar EB. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Para estos pacientes se recomienda que la cobertura siempre incluya un antimicrobiano que cubra Enterococos (Ej: penicilina, ampicilina, piperacilina o vancomicina)<sup>(c)</sup></li> </ul>

<sup>(a)</sup>Excepto por las condiciones indicadas, la profilaxis antibiótica ya no se recomienda para pacientes con cualquier otra forma de cardiopatía congénita. <sup>(b)</sup>Se recomienda la profilaxis porque la endotelización del material protésico ocurre dentro de los seis meses posteriores al procedimiento. <sup>(c)</sup>No existe un esquema perfecto, sin embargo, en base a las recomendaciones generales, podría indicarse Amoxicilina 2 g oral o Ampicilina 2 g im o iv. Administrar 30-60 minutos antes del procedimiento. Se recomienda evaluar casos con infectólogo.

- Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica, se incrementa el riesgo si se asocia a obstrucción de la vía biliar (6,45 hasta 18%).

Los procedimientos de bajo riesgo de bacteriemia incluyen:

- Endoscopia alta con o sin biopsia (hasta 8%, promedio 4,4%); Colonoscopia (hasta 25%, media de 4,4%).
- Procedimientos terapéuticos de colon como instalación de stent (6,3%).
- Enteroscopia (probablemente pequeña); aspiración con aguja fina guiada por endosonografía, en lesiones digestivas altas (4 a 5,8%); en lesiones rectales y perirrectales sólidas (2%).

Las indicaciones de profilaxis antibiótica para la prevención de otras infecciones (locales) asociadas a los procedimientos endoscópicos, se resumen en la Tabla 2.

## Conclusiones

A medida que se acumulan más datos y experiencia, la profilaxis con antibióticos se indica cada vez menos. La estratificación basada en la evidencia del riesgo del procedimiento endoscópico de causar bacteriemia o infección local, y las comorbilidades del paciente, nos ayudan a definir las situaciones en que debemos usar las profilaxis.

**Tabla 2. Profilaxis para otras infecciones (locales)**

<b>Condición del paciente</b>	<b>Tipo de procedimiento</b>	<b>Objetivo de la profilaxis</b>	<b>Profilaxis antibiótica periprocedimiento</b>
Obstrucción del conducto biliar en ausencia de colangitis	ERCP con drenaje completo	Prevención de colangitis	No recomendada
Obstrucción del conducto biliar en ausencia de colangitis	ERCP con drenaje incompleto	Prevención de colangitis	Recomendada Ciprofloxacino 200 mg iv, 60 min antes del procedimiento. Continuar con antibióticos después del procedimiento
Lesión sólida en el tracto GI superior	EUS-FNA	Prevención de la infección local	No recomendada
Lesión sólida en el tracto GI inferior	EUS-FNA	Prevención de la infección local	No recomendada
Lesiones quísticas en mediastino	EUS-FNA	Prevención de la infección del quiste	Sugerida Ej: Amoxicilina + Ac. clavulánico 1,2 g iv o Ciprofloxacino 200 mg iv
Lesiones quísticas pancreáticas	EUS-FNA	Prevención de la infección del quiste	Sugerida Amoxicilina + Ac. clavulánico 1,2 g iv. o Ciprofloxacino 200 mg iv
Todos los pacientes	Instalación de gastrostomía endoscópica percutánea	Prevención de la infección periostómica	Recomendada Amoxicilina + Ac. clavulánico 1,2 g iv. o Cefuroxima 750 mg iv o Ceftriaxona 1 g iv Administrar justo antes del procedimiento
Cirrosis con hemorragia digestiva aguda	Para todos los pacientes Independiente del tipo de procedimiento	Prevención de infecciones y reducción de la mortalidad	Al ingreso Cefotaxima 2 g cada 8 h iv
Prótesis vasculares sintéticas y otros dispositivos cardiovasculares no valvulares	Cualquier procedimiento endoscópico	Prevención de infecciones por injerto y dispositivo	No recomendada
Articulaciones protésicas	Cualquier procedimiento endoscópico	Prevención de la artritis séptica	No recomendada
Diálisis peritoneal	Colonoscopia	Prevención de la peritonitis	Sugerida Definir con infectólogo/ nefrólogo

## Referencias

1. ASGE Standards of Practice Committee, Khashab M, Chithadi K, et al. ASGE Guideline: antibiotic prophylaxis for GI endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2015; 81: 81-9.
2. Chun Y, Yoon N, Park J, et al. Prospective assessment of risk of bacteremia following colorectal stent placement. *Dig Dis Sci* 2012; 57: 1045-9.
3. Itaba S, Iboshi Y, Nakamura K, et al. Low-frequency of bacteremia after endoscopic submucosal dissection of the stomach. *Dig Endosc* 2011; 23: 69-72.
4. Min B, Chang D, Kim D, et al. Low frequency of bacteremia after an endoscopic resection for large colorectal tumors in spite of extensive submucosal exposure. *Gastrointest Endosc* 2008; 68: 105-10.
5. Wilson W, Taubert K, Gewitz M, et al. Prevention of infective endocarditis: guidelines from the American Heart Association: a guideline from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation* 2007; 116: 1736-54.
6. Allison M, Sandoe J, Tighe R, et al. Antibiotic prophylaxis in gastrointestinal endoscopy. *Gut* 2009; 58: 869-80.

# PROCEDIMIENTOS ENDOSCÓPICOS DIGESTIVOS EN EL EMBARAZO

Dr. Alex Díaz Molina

La seguridad de los procedimientos endoscópicos en el embarazo no ha sido del todo bien estudiada. Las guías se basan en publicaciones de series de casos, sin existir muchos estudios bien diseñados.

Antes de efectuar los exámenes, se debe evaluar riesgo/beneficio y explicar el potencial riesgo materno/fetal, lo que debe estar descrito además, en el consentimiento informado.

## Potenciales riesgos fetales en procedimientos endoscópicos

- Teratogénesis o inducción de parto prematuro asociado a fármacos y procedimientos.
- Hipoxia e hipotensión materna/fetal asociado a compresión de la cava por útero grávido.
- Radiación ionizante. Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE).

La seguridad materno/fetal en los estudios endoscópicos digestivos es materia de discusión actual, dado que la clásica premisa de evitar los procedimientos está cambiando.

Desde la última guía de la *American Society for Gastrointestinal Endoscopy* (ASGE), se han acumulado importantes datos de experiencia endoscópica en mujeres embarazadas, con análisis recientemente publicados. Sobre la base de estos datos, sabemos que la incidencia de efectos adversos asociados a los estudios endoscópicos digestivos son poco frecuentes.

Estos fueron un mayor riesgo de parto prematuro (RR ajustado = 1,54; IC del 95%: 1,36-1,75) y pequeño para la edad gestacional (RR ajustado = 1,3; IC del 95%: 1,07-1,57). No se asoció con mayores riesgos de malformaciones congénitas o muerte fetal. Los riesgos descritos eran independientes del trimestre del embarazo y probablemente son relacionados con factores ajenos al procedimiento (Ej: enfermedad de base).

Este estudio comparó los resultados del embarazo en 3.000 mujeres expuestas a la endoscopia *versus* 1,6 millones de embarazos sin exposición endoscópica. Cuando se compararon sólo mujeres sin enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad celíaca o hepática, se encontró que la endoscopia, durante el embarazo, no estaba asociada al parto prematuro.

Las recomendaciones antes mencionadas sugerían que la endoscopia sólo debe realizarse durante el embarazo si existen fuertes indicaciones, las que se resumen en la Tabla 1.

Los fármacos utilizados durante y peri procedimiento endoscópico se clasifican en A, B, C, D y X, según nivel de riesgo de daño fetal por la *Food and Drug Admi-*



**Tabla 1. Indicaciones de estudios endoscópicos en pacientes embarazadas**

Hemorragia digestiva alta
Sospecha de lesión maligna en imágenes complementarias
Disfagia/odinofagia persistente
Náuseas y/o vómitos persistentes
Síndrome pilórico/sospecha de úlcera péptica
Diarrea intensa sin etiología clara con exámenes complementarios
Coledocolitiasis sintomática, colangitis, pancreatitis biliar
Lesiones del conducto pancreático o biliar

**Tabla 2. Categorías de la FDA para fármacos utilizados en embarazo**

A: Estudios bien controlados adecuados en mujer embarazada que no muestran aumento del riesgo de anomalías fetales
B: Estudios en animales no han revelado evidencia de daño en el feto, sin embargo, no hay estudios controlados en mujeres embarazada. Estudios bien controlados en embarazada han fallado en demostrar un riesgo en el feto
C: Estudios en animales han mostrado efecto adverso en el feto. No hay estudios bien controlados en embarazadas o no hay estudios en animales ni en embarazadas
D: Estudios controlados u observacionales en embarazadas han demostrado riesgo en el feto, sin embargo, el beneficio puede ser mayor que el potencial riesgo
X: Estudios controlados u observacionales en animales o embarazadas han demostrado daño fetal. Está contraindicado en embarazada o con sospecha de estarlo

nistration (FDA). En la Tabla 2 se resumen las categorías y en la Tabla 3 se describen los fármacos más utilizados y su respectiva clasificación.

Consideraciones sobre los estudios endoscópicos más utilizados:

**Endoscopia digestiva alta y colonoscopia diagnóstica**

Son seguras y efectivas al igual que en población general. Teniendo presente que la posición en decúbito lateral es lo recomendado, para evitar complicaciones hemodinámicas materno/fetales. En el caso de la endoscopia alta, se realiza como en las pacientes no embarazadas, utilizando la sedación estándar. En la colonoscopia, cuando se requiera compresión externa abdominal, esta debe efectuarse con gran cuidado, aplicando la fuerza lejos del útero.

**Endoscopia terapéutica**

Existen escasos datos en mujeres embarazadas, pero las recomendaciones y revisiones avalan el uso de la endoscopia en el control de la hemorragia digestiva, teniendo en cuenta algunos conceptos.

Tabla 3. Riesgo fetal de los fármacos usados en procedimientos endoscópicos

Fármaco	Categoría FDA en el embarazo	Características importantes del fármaco
Meperidina	B, pero puede ser D al final.	El uso repetido en dosis altas y administración prolongada puede causar depresión respiratoria y convulsiones
Fentanil	C	Es seguro en dosis bajas
Ketamina	B	Pocos estudios en humanos; Datos de animales sugieren que el uso prolongado no sería seguro
Propofol	B	Se reserva para pacientes con sedación profunda
Lidocaína	B	En uso tópico
Diazepam	D	Asociado a malformaciones congénitas y retraso mental, no usar
Midazolam	D	No se ha asociado a malformaciones. Es la indicada cuando se necesita un complemento a la sedación con meperidina. Evitar en 1º trimestre, si es posible
Naloxona	B	Probablemente seguro, se reserva para uso en caso de necesidad
Flumazenil	C	Riesgos fetales son desconocidos, administrar con precaución
Polietilenglicol	C	Sólo utilizar en caso de necesidad
Adrenalina	C	En hemostasia
Odansetron	B	Su uso sería seguro en el embarazo

### a) Hemostasia en hemorragia digestiva

Las técnicas endoscópicas de hemostasia para la hemorragia variceal y no variceal, incluyen inyectar terapia (epinefrina, esclerosantes, trombina o cianoacrilato), terapia ablativa (electrocoagulación, termocoagulación, fotocoagulación o coagulación argón plasma) y terapias mecánicas (hemoclips, bandas elásticas, etc.). Los reportes disponibles no muestran asociación a malformaciones fetales. Se mencionan a continuación algunas consideraciones específicas:

El uso de epinefrina diluida (clase C FDA), podría tener un efecto sistémico y disminuir la perfusión uterina (no se han reportado eventos adversos).

Ligadura de várices: Preferir la ligadura con banda elástica *versus* la escleroterapia.

Electrocoagulación: Su uso es seguro, pero debe tenerse en cuenta que el líquido amniótico puede conducir la corriente eléctrica al feto. La placa conductora de conexión a tierra debe ser instalada sin dejar al útero entre ésta y el conductor eléctrico. Preferir los modos bipolares sobre el monopolar (evitar escape de corrientes al feto).

### b) CPRE

Su indicación más frecuente durante el embarazo es la coledocolitiasis sintomática, que a menudo se asocia a ictericia, colangitis o pancreatitis biliar. El embarazo promueve la litogénesis debido a las hormonas involucradas. Se estima que la coledocolitiasis tiene una prevalencia de 3-12% durante el embarazo, aproximadamente 1 por 1.000

embarazos se complican con coledocolitiasis. La CPRE es la terapia de elección, la que debe reservarse a endoscopistas expertos.

No hay grandes diferencias en las complicaciones si se compara con la población general, salvo una tendencia a mayor pancreatitis post CPRE. Se recomienda apoyo con anestesiista y obstetra para las adecuadas monitorizaciones. Una preocupación muy importante es la exposición a radiación (en especial en primer semestre). La técnica puede generar entre 2 a 5 mSv (dosis absorbida). El uso de radio-protección externa en pelvis y hemiabdomen inferior no protege totalmente de la radiación fetal, ya que ésta se genera como dispersión dentro de la embarazada, siendo recomendable no superar los 5-10 mSv en todo el embarazo. Por lo tanto, la mejor prevención es reducir la exposición y tiempo de la fluoroscopia. Las estrategias como la técnica en 2 pasos (1° esfinterotomía + stent biliar sin fluoroscopia y 2° CPRE definitiva con extracción de cálculos postparto) o el uso de coledocoscopia y/o ultrasonografía endoscópica también podrían considerarse.

### ***c) Gastrostomía endoscópica percutánea (GEP)***

Está reservada para casos de alta complejidad, en general en un entorno de cuidados intensivos y en el tercer trimestre, cuando existe compromiso intenso de la nutrición materno-fetal y las otras alternativas no son factibles. Para evitar el riesgo de punción uterina se puede utilizar una técnica asistida por ecotomografía y puncionando > 5 cm por sobre borde superior uterino (en eje céfalo-caudal de la paciente).

### ***d) Colonoscopia terapéutica, enteroscopia y cápsula endoscópica (CE)***

En caso de hemorragia digestiva baja, se aplican los mismos conceptos ya expuestos, con la salvedad, de que la extirpación de pólipos sin hemorragia puede posponerse hasta después del parto. En caso de necesidad de tatuaje, el uso de tinta China no ha mostrado complicaciones a largo plazo.

La enteroscopia es un procedimiento de larga duración y tiempo de anestesia. No hay literatura suficiente que avale el uso durante el embarazo.

La CE cuenta con algunos reportes en donde ha sido utilizada durante el embarazo, con éxito en el diagnóstico de la causa de una hemorragia digestiva de origen oscuro. Se sabe que la motilidad gastrointestinal está disminuida y que el útero puede comprimir el tubo digestivo, lo que genera algunos reparos sobre su uso. La FDA considera el embarazo una contraindicación relativa para el uso de CE.

## **Conclusiones**

La conducta conservadora sobre la indicación de estudios endoscópicos en la embarazada tiene sus fundamentos, sin embargo y a la luz de los recientes datos, esta parece ser segura y con pocas complicaciones. Debe realizarse cuando las indicaciones sean muy fundadas (por ejemplo, hemorragia digestiva, coledocolitiasis complicada, cuerpo extraño esofágico, etc.), solicitando un manejo multidisciplinario que involucre al endoscopista, anestesiista, obstetra y perinatólogo. Se necesitan más estudios que incluyan las innovaciones tecnológicas disponibles, lo que disminuirá las ambigüedades y desafíos en realizar la endoscopia durante el embarazo.

## Referencias

1. Ludvigsson J, Lebwohl B, Ekbom A, et al. Outcomes of pregnancies for women undergoing endoscopy while they were pregnant: a nationwide cohort study. *Gastroenterology* 2017; 152: 554-63.
2. Cappell M. Evaluating the safety of endoscopy during pregnancy: the robust statistical power vs limitations of a National Registry study. *Gastroenterology* 2017; 152: 475-9.
3. Friedel D, Stavropoulos S, Iqbal S, Cappell M. Gastrointestinal endoscopy in the pregnant woman. *World J Gastrointest Endosc* 2014; 6: 156-67.
4. Savas N. Gastrointestinal endoscopy in pregnancy. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 15241-52.
5. ASGE Standard of Practice Committee, Shergill A, Ben-Menachem T, et al. ASGE Guideline: Guidelines for endoscopy in pregnant and lactating women. *Gastrointest Endosc* 2012; 76: 18-24.
6. Cappell M. Risks *versus* benefits of gastrointestinal endoscopy during pregnancy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011; 8: 610-34.

# – TERAPIA ANTICOAGULANTE Y ANTIPLAQUETARIA – EN PROCEDIMIENTOS ENDOSCÓPICOS

*Dra. Karen Hola Chamy*

El manejo de anticoagulantes es un problema clínico común para los gastroenterólogos.

Cerca del 2% de la población de países desarrollados recibe terapia anticoagulante por largo plazo, alcanzando 8-10% en pacientes de edad.

Anualmente 10% de los pacientes que toman anticoagulantes, requiere discontinuación temporal de la terapia, por cirugías u otros procedimientos invasivos electivos. Por otro lado, la hemorragia digestiva representa una seria complicación de esta terapia con una frecuencia aproximada de 1-4% al año.

De los pacientes con hemorragia digestiva alta y baja, ingieren anticoagulantes cerca de 15 y 32%, respectivamente.

Guías prácticas tanto de la Sociedad Europea de Endoscopia gastrointestinal (ESGE) como de la Sociedad Americana de Endoscopia gastrointestinal (ASGE), recientemente puestas al día, pueden orientar al médico en la toma de decisiones.

## **Definiciones**

### **Procedimientos de riesgo**

Los procedimientos endoscópicos varían en su potencial de producir sangrado significativo o no controlado. El riesgo de endoscopia en pacientes con terapia anti-trombótica depende del riesgo de hemorragia del procedimiento *versus* el riesgo de trombosis debido a la discontinuación de la terapia.

### **Estratificación del procedimiento endoscópico basado en su riesgo de hemorragia**

#### ***Alto riesgo***

Polipectomía endoscópica, colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) con esfinterotomía, esfinterotomía con dilatación con gran balón papilar, ampulectomía, resección mucosa o disección submucosa vía endoscópica, dilataciones de estenosis en tracto digestivo alto y bajo, terapia endoscópica de vórices, gastrostomía y yeyunostomía endoscópica percutánea, ultrasonografía endoscópica con aspiración con aguja fina, stents oroesofágico enteral o colónico, enteroscopia terapéutica asistida con balón, ablación de tumores, dilatación neumática con balón para acalasia, miotomía endoscópica peroral, cistoenterostomía, terapia endoscópica de divertículo de Zenker y hemostasia endoscópica.

#### ***Bajo riesgo***

Procedimientos diagnósticos con biopsia, CPRE con stent o dilatación con balón sin esfinterotomía, enteroscopia por empuje o asistida con balón diagnóstica,

cápsula endoscópica, stents enterales desplegable (controversial), ultrasonografía endoscópica sin punción con aguja fina, coagulación con argón plasma, ablación de esófago de Barrett.

## **Estratificación de patologías según riesgo de evento tromboembólico**

### ***Alto riesgo***

Válvulas protésicas cardíacas en posición mitral, válvulas cardíacas protésicas y fibrilación auricular, fibrilación auricular y estenosis mitral, tromboembolismo venoso de menos de 3 meses.

### ***Bajo riesgo***

Válvulas protésicas cardíacas en posición aórtica, xenoinjertos, fibrilación auricular sin enfermedad valvular, tromboembolismo venoso de más de 3 meses, síndromes trombofílicos (deben ser discutidos con hematólogo).

## ***Clasificación de drogas antitrombóticas***

*Agentes antiplaquetarios:* Aspirina<sup>®</sup>, Tyopiridinas (clopidogrel, prasugrel, ticlodipina, ticagredol).

*Anticoagulantes:* Antagonistas vitamina K (warfarina).

*Anticoagulantes orales directos (DOACs):* Dentro de ellos se clasifican en los que inhiben directamente la trombina (dabigatran); inhiben la coagulación activada por factor X (rivaroxaban, apixaban, endoxaban).

## **Manejo de antitrombóticos en procedimientos de urgencia**

### ***Anticoagulantes***

Tanto las guías europeas como las americanas recomiendan suspender la terapia anticoagulante en todo paciente que presente sangrado digestivo agudo significativo.

*Warfarina:* Revertir acción con aporte de concentrado de complejo protrombínico (PCCs) y si no se cuenta con este, con plasma fresco congelado. La vitamina K puede agregarse cuando existen sangrados con amenaza de vida (inestabilidad hemodinámica persistente o intermitente).

La terapia endoscópica no debe ser retardada en pacientes con seria hemorragia e INR < de 2,5.

*DOAC:* Dado la relativa vida media corta de estas drogas, la pérdida del efecto anticoagulante es predecible si no hay falla renal ni hepática, entre 12 a 24 h.

En paciente clínicamente estable se prefiere diferir procedimiento endoscópico 12-24 h.

Si el paciente continúa hemodinámicamente inestable luego de la resucitación, el procedimiento endoscópico de urgencia debe ser considerado, así también deben evaluarse estrategias para revertir la anticoagulación, cuando se sospechan niveles significativamente elevados de DOAC, lo cual puede ser estimado con el tiempo de la ingesta de la última dosis, la vida media de la droga y el *clearance* de creatinina.

Actualmente existe un antídoto sólo para Dabigatran, el Idarucizumab, anticuerpo monoclonal fragmentado que liga a esta droga. También se ha utilizado hemodiálisis.

Para los Inhibidores de factor Xa puede considerarse uso de PCCs y factor VII activado, aunque los estudios son limitados.

El reinicio de la anticoagulación después del episodio de hemorragia, se aconseja entre 7 a 15 días post sangrado. Para DOAC se recomienda lo mismo, pero existen pocos estudios publicados.

Heparinas de bajo peso molecular tienen actividad anti factor Xa en el plasma durante 16 a 24 h luego de su administración, por lo que deben ser suspendidas 24 h previas a procedimientos endoscópicos de alto riesgo de sangrado. Deben también ser suspendidas durante episodios de hemorragia digestiva.

Los efectos pueden ampliamente ser neutralizados por la inyección intravenosa lenta de protamina (sulfato o clorhidrato). La dosis de protamina será idéntica a la dosis de enoxaparina inyectada: 1 mg o 100 unidades antiheparina de protamina para neutralizar la actividad anti IIa generada por 1 mg (100 U) de enoxaparina. En estas condiciones e incluso con dosis elevadas de protamina la actividad anti Xa nunca es totalmente neutralizada, (máximo 60%) lo que permite la persistencia de una actividad antitrombótica.

### ***Antiplaquetarios***

Se recomienda consultar con especialista que los prescribe la suspensión en pacientes con a) stent coronario medicado, instalado por período menor a un año; b) dentro de 30 días después de la inserción de stent metálico; c) dentro de 90 días de ocurrido un accidente cerebrovascular.

En hemorragias con riesgo de vida deberían suspenderse luego de consultar con el cardiólogo.

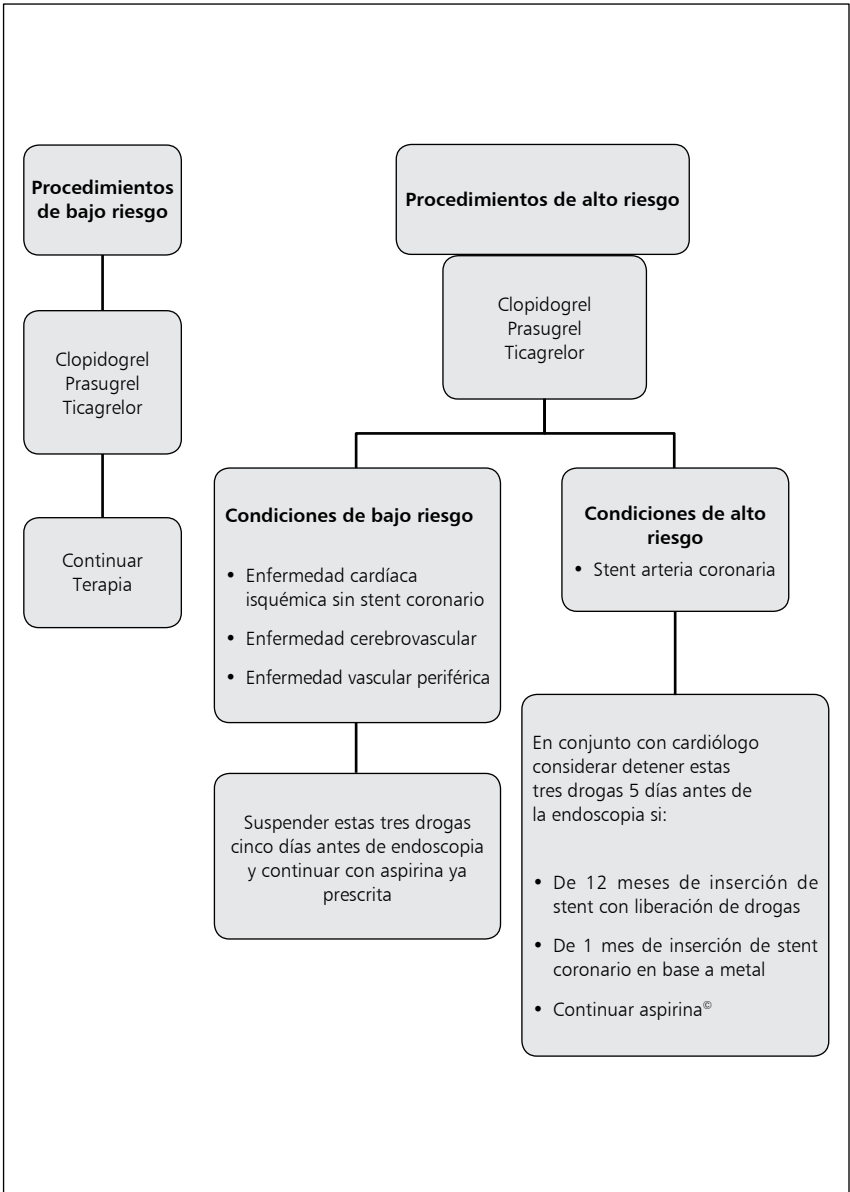
Las guías europeas consideran suspender dosis bajas de aspirina<sup>®</sup> cuando son usadas como prevención primaria y consultar a cardiólogo sobre el riesgo-beneficio del reinicio, si existen estigmas con alto riesgo de resangrado en la endoscopia.

En caso de prevención secundaria, deben reiniciarse antes de tres días realizando *second-look* endoscópico para evaluar hemostasia.

Pacientes con terapia antiplaquetaria dual, mantener aspirina<sup>®</sup> y suspender clopidogrel, su reincorporación debe ser decidida caso a caso con cardiólogo.

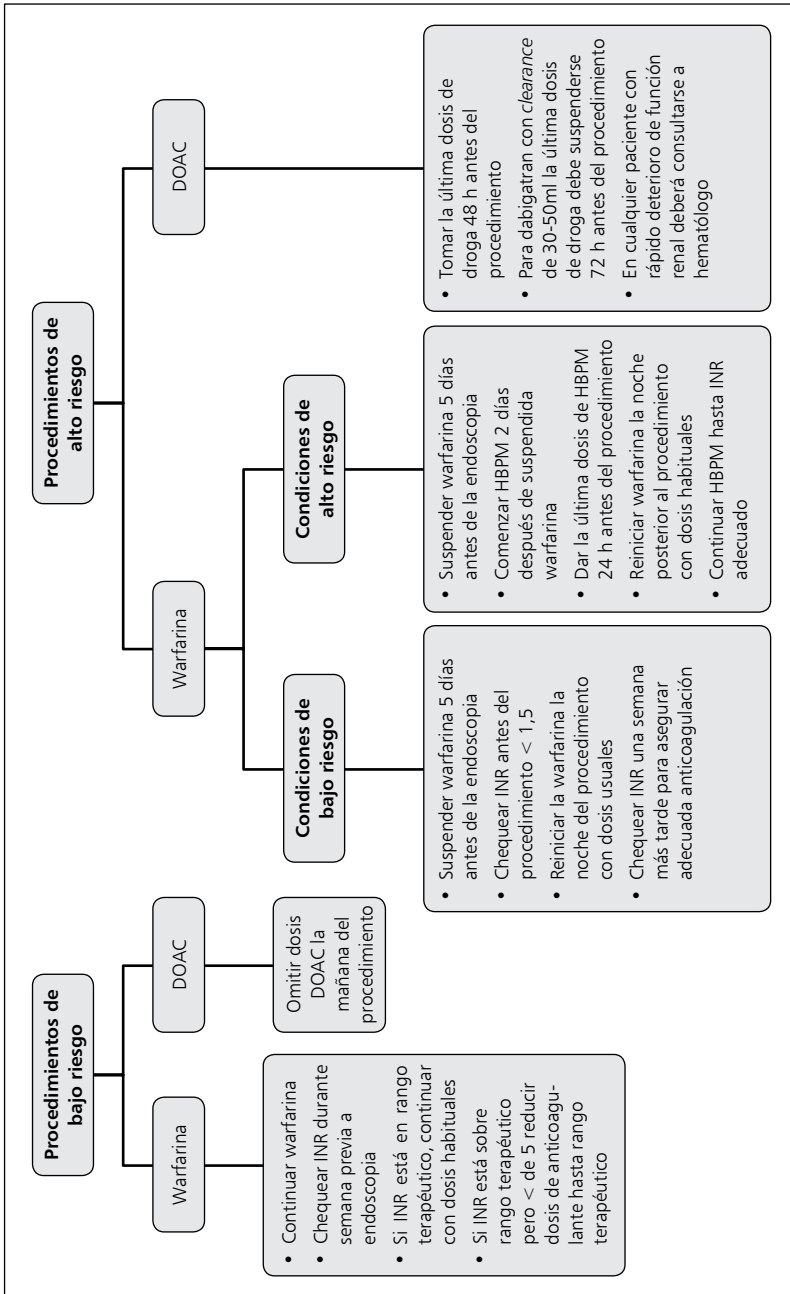
En pacientes con estigmas de bajo riesgo en endoscopia (Forrest IIc-III) deberá continuarse la terapia simple o dual en prevención secundaria.

En los siguientes algoritmos se esquematizan la guía de manejo de pacientes con antiplaquetarios y la guía para pacientes con warfarina o anticoagulantes directos (DOAC) en procedimientos endoscópicos electivos (Figuras 1 y 2).



**Figura 1.** Guía para manejo de pacientes con uso de antiplaquetarios y procedimientos endoscópicos electivos (Gut 2016,65:374-89). La aspirina® debe continuarse en todo procedimiento endoscópico, con excepción de: Disección submucosa endoscópica (ESD) y Resección mucosa endoscópica (EMR) colónicas grandes (> de 2 cm), EMR de tubo digestivo alto y ampulectomía.





**Figura 2.** Guía para el manejo del paciente con warfarina o anticoagulantes directos (DOAC) en procedimientos endoscópicos Electivos (Gut 2016; 65: 374-89). HBPM: heparina de bajo peso molecular.

## Referencias

1. Veitch A, Vanbiervliet G, Gershlick A, et al. Endoscopy in patients on antiplatelet or anticoagulant therapy, including direct oral anticoagulants: British Society of Gastroenterology (BSG) and European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guidelines. *Gut* 2016; 65: 374-89.
2. ASGE Standards of Practice Committee, Acosta R, Abraham N, et al. The management of antithrombotic agents for patients undergoing GI endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2016; 83: 3-16.
3. Zullo A, Hassan C, Radaelli F. Gastrointestinal endoscopy in patients on anticoagulant therapy and antiplatelet agents. *Ann Gastroenterol* 2017; 30: 7-14.
4. Aisemberg J. Gastrointestinal endoscopy in patients taking novel oral anticoagulants. *Gastroenterol Hepatol* 2014; 10: 117-9.

---

# SCORES Y CLASIFICACIONES EN GASTROENTEROLOGÍA

---

*Drs. Alexandra Ginesta Frings y Pamela Yaquich Saud*

En la práctica clínica es de gran utilidad contar con clasificaciones, que si bien pueden ser modificadas a lo largo del tiempo, nos permiten unificar criterios y conductas. En este capítulo presentaremos las clasificaciones y *scores* de mayor uso en gastroenterología y hepatología, basado principalmente en las publicaciones de la Revista Gastroenterología Latinoamericana, órgano oficial de la Sociedad Chilena de Gastroenterología.

## **Clasificación endoscópica de esofagitis de Los Ángeles<sup>1</sup>**

Reemplaza otras clasificaciones incluida la de Savary-Miller. Reproducible y con buena concordancia inter-observador. Buena correlación entre severidad, pH-metría y respuesta a terapia. No es útil en enfermedad por reflujo gastroesofágico no erosiva. No considera otras complicaciones agudas o crónicas como estenosis, úlceras o esófago de Barrett.

<b>Grado A</b>	Una (o más) lesiones de la mucosa menor o igual a 5 mm de longitud que no se extienden entre la parte superior de dos pliegues de la mucosa
<b>Grado B</b>	Una (o más) lesiones de la mucosa de longitud mayor de 5 mm que no se extienden entre la parte superior de dos pliegues de la mucosa
<b>Grado C</b>	Una (o más) lesiones de la mucosa que se extienden más allá de la parte superior de dos pliegues de la mucosa, pero que afectan menos del 75% de la circunferencia del esófago
<b>Grado D</b>	Una (o más) lesiones de la mucosa que afectan al menos el 75% de la circunferencia esofágica

## **Clasificación de Praga para el esófago de Barrett (metaplasia intestinal esofágica)<sup>2</sup>**

La clasificación de Praga, descrita inicialmente en 2006, utiliza la evaluación de la extensión circunferencial (C) y máxima (M) del segmento de esófago de Barrett endoscópicamente visualizado, así como puntos de referencia endoscópicos (los 3 hitos de la UGE, unión esófago gástrica).

<b>C</b>	Se calcula en centímetros midiendo la profundidad de la inserción del endoscopio desde el compromiso circunferencial del epitelio columnar, menos la profundidad del endoscopio en la UGE
<b>M</b>	Se calcula en cm, midiendo la profundidad del endoscopio desde la máxima extensión del epitelio columnar menos la profundidad de inserción del endoscopio en la UGE

A continuación se resume el sistema de evaluación de sospecha de endoscópica de Barrett:

Hallazgo	Sistema de reporte	Nomenclatura
Extensión Barrett	Clasificación Praga	CnMn (donde n es el largo en cm)
Islas de Barrett	Describir distancia desde AD y longitud en cm	Descriptivo en informe
Hernia hiatal	Distancia entre el hiato e inicio de pliegues gástricos	sí/no; cm
Lesiones visibles	Número y distancia desde AD Clasificación de París Barrett plano/nodular	sí/no; cm
Patrón mucosa/vascular	Clasificación BING	Regular/Irregular
Biopsias	Rotular localización (cm) desde AD Número de muestras	

AD: arcada dentaria.

Características morfológicas	Clasificación BING
Patrón mucoso <ul style="list-style-type: none"> <li>• Circular, puntiagudo/veloso o tubular</li> <li>• Patrón irregular o ausente</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Regular</li> <li>• Irregular</li> </ul>
Patrón vascular <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vasos sanguíneos situados regularmente a través o a lo largo de la mucosa</li> <li>• Vasos sanguíneos distribuidos focal o difusamente sin seguir la arquitectura normal de la mucosa</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Regular</li> <li>• Irregular</li> </ul>

### Clasificación de Zargar del grado de injuria mucosa causada por ingesta de sustancias cáusticas<sup>3</sup>

La clasificación de Zargar modifica las escalas previas logrando mejor correlación entre grado de severidad y complicaciones diferidas. Si bien fue descrita en pacientes posterior al tercer día de ingesta, se ha validado en estudios donde la endoscopia se realiza dentro de las 12 a 24 horas del evento.

<b>Grado 0</b>	Normal
<b>Grade 1</b>	Edema e hiperemia de mucosa
<b>Grado 2A</b>	Sangrado, exudados o úlceras superficiales
<b>Grado 2B</b>	Úlceras focales profundas o circunferenciales
<b>Grado 3A</b>	Necrosis focal
<b>Grado 3B</b>	Necrosis extensa

### Clasificación de Hill para hernia hiatal<sup>4</sup>

Se obtiene al efectuar la retrovisión endoscópica del fondo gástrico y la válvula gastroesofágica, observando el cierre o apertura de ésta y verificando si este fenómeno es intermitente o permanente en relación con la inspiración.

<b>Tipo I</b>	Presencia de un pliegue (válvula gastroesofágica) bien cerrado alrededor del endoscopio, con 3-4 cm de extensión hacia la curvatura menor (hallazgo de válvula normal)
<b>Tipo II</b>	El pliegue es menor y durante la inspiración se forma un espacio entre el endoscopio y este pliegue
<b>Tipo III</b>	Casi no existe pliegue y constantemente existe un espacio entre el endoscopio y éste, el cual es mayor que el diámetro del instrumento
<b>Tipo IV</b>	Presencia de una hernia hiatal y un importante espacio entre el endoscopio y la impresión hiatal sin poder identificar la válvula

### Clasificación endoscópica del tamaño de várices esofágicas<sup>5</sup>

Esta simple clasificación reemplaza a las existentes, incluida la japonesa (con seis categorías). La gran ventaja es su sencillez, pero el tamaño no es el único parámetro que predice riesgo de sangrado.

Várices pequeñas	< 5 mm diámetro
Várices grandes	> 5 mm diámetro

### Clasificación de várices gástricas de Sarin<sup>6</sup>

Clasificación endoscópica sencilla y reproducible, que permite definir manejo.

Clasificación	Localización	Várices esofágicas
GOV1	Curvatura menor	Sí
GOV2	Fondo	Sí
IGV1	Fondo	No
IGV2	Cuerpo, antro, píloro	No

GOV por las siglas en inglés de várices esófago-gástricas. IGV por las siglas en inglés de várices gástricas aisladas.

### Clasificación de limpieza gástrica<sup>7</sup>

Para evaluar la limpieza, primero se revisa el estómago en sentido distal a proximal (antro, porción inferior del cuerpo, porción superior del cuerpo y fondo), determinando

el grado de moco existente y la cantidad de agua necesaria para limpiar la zona y se asignan puntos de acuerdo con la escala:

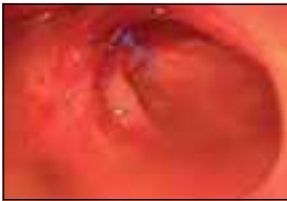
Evaluar y asignar puntaje a cada zona del estómago: Antro, porción inferior del Cuerpo, porción superior del Cuerpo y Fondo.	
<b>1 punto</b>	Mucosidad no adherente en mucosa gástrica
<b>2 puntos</b>	Pequeña cantidad de mucus en la mucosa gástrica, pero no entorpece la visión
<b>3 puntos</b>	Gran cantidad de mucus en la mucosa gástrica, con menos de 50 mL de agua para limpiar
<b>4 puntos</b>	Gran cantidad de mucus en la mucosa gástrica que requiere más de 50 mL de agua para limpiar

La suma de los puntajes de visibilidad de las cuatro zonas se considerará como el puntaje total de visualización endoscópica. Los grados de visualización endoscópica se consideran como limpieza óptima (4 puntos); limpieza adecuada (5-8 puntos) e inadecuada (9-16 puntos).

### Clasificación de Forrest para úlcera sangrante<sup>8,9</sup>

Clasificación endoscópica sencilla que evalúa pronóstico y riesgo de resangrado. Útil para definir necesidad de terapéutica endoscópica. Correlación inter-observador baja en las lesiones grado II. El riesgo de resangrado es en ausencia de tratamiento.

Grado	Descripción	Riesgo resangrado
Ia	Hemorragia arterial pulsátil	55%
Ib	Hemorragia arterial en napa o goteo	55%
Ila	Vaso visible en el fondo de la úlcera	43%
Ilb	Coágulo adherido a la base de úlcera	22%
Ilc	Base cubierta de hematina	10%
III	Úlcera sin estigmas de hemorragia	5%



Forrest 1a



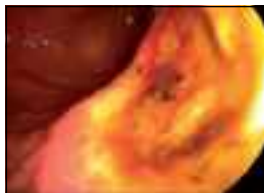
Forrest 1b



Forrest IIa



Forrest IIb



Forrest IIc



Forrest III

## Clasificación de Rockall para evaluación de severidad de hemorragia digestiva alta<sup>10</sup>

Diseñada para predecir el riesgo de resangrado y mortalidad en los pacientes con hemorragia digestiva alta. Útil para definir qué pacientes son de bajo riesgo en los cuales se puede indicar alta precoz y manejo ambulatorio (score  $\leq 2$ ).

Variable	0	1	2	3
Edad	< 60 años	60-79 años	$\geq 80$ años	
Shock	No shock, PAS $\geq 100$ , FC < 100	Taquicardia, FC > 100. PAS > 100	Hipotensión PAS < 100	
Comorbilidad	Sin comorbilidad mayor		Insuficiencia cardíaca, cardiopatía coronaria o cualquier comorbilidad mayor	Insuficiencia renal, daño hepático crónico
Diagnóstico	Mallory-Weiss, sin lesión identificable	Úlcera u otro diagnóstico	Neoplasia de tracto digestivo superior	
Signos de sangrado reciente	No punto oscuro		Sangre en tracto digestivo superior, coágulo adherido, vaso visible	

	Frecuencia (% del Total)	Resangrado (%)	Mortalidad (%)
0	4,9	4,9	0
1	9,5	3,4	0
2	11,4	5,3	0,2
3	15,0	11,2	2,9
4	17,9	14,1	5,3
5	15,3	24,1	10,8
6	10,6	32,9	17,3
7	9,0	43,8	27,0
$\geq 8$	6,4	41,8	41,1

## Clasificación de Blatchford para hemorragia digestiva alta<sup>11</sup>

Este score es elaborado con variables clínicas y de laboratorio habitual para clasificar a los pacientes de bajo y alto riesgo, definiendo quienes requieren una conducta activa para el control de la hemorragia digestiva.

Al ingreso	Puntaje
Urea plasmática (mmol/L)	
≥ 6,5 < 8,0	2
≥ 8,0 < 10	3
≥ 10 < 25	4
≥ 25	6
Hemoglobina g/L (hombres)	
≥ 120 < 130	1
≥ 100 < 120	3
< 100	6
Hemoglobina g/L (mujeres)	
≥ 100 < 120	1
< 100	6
Presión sistólica (mmHg)	
100 - 109	1
90 - 99	2
< 90	3
Otros	
Pulso ≥ 100 por minuto	1
Presentación con melena	1
Presentación con síncope	2
Enfermedad hepática	2
Insuficiencia cardíaca	2

La puntuación va de 0 a 23, el riesgo de requerir intervención endoscópica se incrementa con el aumento de la puntuación; score 0 se asocia a baja probabilidad de necesitar endoscopia digestiva alta urgente.

## Sistema OLGA y OLGIM para la clasificación histológica de la atrofia y metaplasia intestinal gástrica<sup>12-14</sup>

Con el fin de maximizar el rendimiento del tamizaje endoscópico de las lesiones pre-neoplásicas del estómago que se realiza mediante la toma de biopsias sistematizadas según el protocolo de Sydney, se ha propuesto la utilización de una etapificación histológica que permita graduar el riesgo individual y definir el seguimiento. La clasificación recomendada internacionalmente y acuñada por la Asociación Chilena de Endoscopia se conoce como OLGA/OLGIM y su incorporación en los informes histológicos permite establecer programas de detección precoz del cáncer de estómago en que se optimiza la utilización de los recursos.



**Tabla 1. Etapificación del riesgo de cáncer gástrico según histología: Sistema OLGA  
“Operative Link for Gastritis Assessment”**

		Cuerpo			
		No atrofia (puntaje 0)	Atrofia leve (puntaje 1)	Atrofia moderada (puntaje 2)	Atrofia intensa (puntaje 3)
<b>A N T R O</b>	No atrofia (puntaje 0) (incluyendo incisura angularis)	ETAPA 0	ETAPA I	ETAPA II	ETAPA II
	Atrofia leve (puntaje 1) (incluyendo incisura angularis)	ETAPA I	ETAPA I	ETAPA II	ETAPA III
	Atrofia moderada (puntaje 2) (incluyendo incisura angularis)	ETAPA II	ETAPA II	ETAPA III	ETAPA IV
	Atrofia intensa (puntaje 3) (incluyendo incisura angularis)	ETAPA III	ETAPA III	ETAPA IV	ETAPA IV

**Tabla 2. Etapificación del riesgo de cáncer gástrico según histología: Sistema OLGIM**

		Cuerpo			
		No MI (puntaje 0)	MI leve (puntaje 1)	MI moderada (puntaje 2)	MI intensa (puntaje 3)
<b>A N T R O</b>	No MI (puntaje 0) (incluyendo incisura angularis)	ETAPA 0	ETAPA I	ETAPA II	ETAPA II
	MI leve (puntaje 1) (incluyendo incisura angularis)	ETAPA I	ETAPA I	ETAPA II	ETAPA III
	MI moderada (puntaje 2) (incluyendo incisura angularis)	ETAPA II	ETAPA II	ETAPA III	ETAPA IV
	MI intensa (puntaje 3) (incluyendo incisura angularis)	ETAPA III	ETAPA III	ETAPA IV	ETAPA IV

MI: metaplasia intestinal; OLGIM: *operative link on gastric intestinal assessment*.

**Tabla 3. Propuesta de programa de tamizaje endoscópico de acuerdo a sistema OLGA**

Etapas sistema OLGA	Riesgo futuro CG	Intervalo de control Endoscópico
Etapas 0, <i>H. pylori</i> (-)	Muy bajo	No justifica control
Etapas 0, <i>H. pylori</i> (+)	Bajo	EDA cada 3 años
Etapas I - II	Moderado	EDA cada 2 años
Etapas III - IV	Alto	EDA anual

## Clasificación de París de lesiones superficiales del tracto digestivo<sup>15</sup>

Aplicable en todo el tubo digestivo, permite un lenguaje común que orienta a lesiones de riesgo como también estandariza su manejo. La desventaja es una dedicación endoscópica mayor con el uso de cromoendoscopia para una adecuada caracterización. Lesiones complejas o con patrón mixto aumentan la variabilidad inter-observador.

0 Corresponde a las lesiones superficiales, es decir, que no sobrepasan la submucosa	0-I Lesiones protruidas > 2,5 mm	0-Ip 0-Is	Pediculadas Sésiles
	0-II Lesiones planas < 2,5 mm	0-IIa	Plana elevada
		0-IIb	Plana
		0-IIc	Plana deprimida
0-III Lesiones deprimidas > 2,5 mm			

## Clasificación AB de Yagi para gastropatía crónica<sup>16,17</sup>

Describe y clasifica las características endoscópicas de la mucosa corporal gástrica basándose en los cambios en los patrones mucoso y vascular mediante el uso de endoscopia magnificada (80x), correlacionando ésta con las respectivas características histológicas y con la presencia o ausencia de infección por *Helicobacter pylori* (Hp); los grados descritos van desde la normalidad endoscópica e histológica hasta la distorsión de la imagen endoscópica que se asociaba a gastritis crónica intensa. Fue modificada agregando el uso de narrow band imaging (NBI) y 2 nuevas categorías que incluyen la evaluación endoscópica de metaplasia intestinal y atrofia. Permite predecir el estatus de Hp y la intensidad de los cambios crónicos producidos por esta infección.

Grado	Patrón mucoso	Patrón vascular
Grado B0 (Figura 1)	<i>Pits</i> redondos homogéneos con criptas abiertas	Red capilar subepitelial en panel de abeja, vénulas colectoras presentes con forma de estrella de mar
Grado B1 (Figura 2)	<i>Pits</i> redondos homogéneos con criptas abiertas o cerradas	Red capilar subepitelial en panel de abeja regular o levemente irregular, vénulas colectoras ausentes
Grado B2 (Figura 3)	<i>Pits</i> redondos o levemente alargados o divididos con criptas abiertas o cerradas, surcos que agrupan áreas de mayor extensión	Red capilar subepitelial con pérdida de panel de abeja, vénulas colectoras: ausentes
Grado B3 (Figura 4)	<i>Pits</i> alargados con criptas abiertas o cerradas, surcos más numerosos	Red capilar subepitelial con pérdida de panel de abeja, vénulas colectoras ausentes
Grado A1 (Figura 5)	Velloso	Red capilar subepitelial enroscado, vénulas colectoras: ausentes
Grado A2 (Figura 6)	Ausente o estructuras vellosas	Red capilar subepitelial irregular, vénulas colectoras presentes desordenadas



Figura 1. Grado B0.



Figura 2. Grado B1.



Figura 3. Grado B2.



Figura 4. Grado B3.



Figura 5. Grado A1.



Figura 6. Grado A2.

### Clasificación de Marsh-Oberhuber para la histología en enfermedad celíaca<sup>18</sup>

El diagnóstico de la enfermedad celíaca se basa en la sospecha clínica, la serología, la endoscopia y la histología para consolidar un síndrome clínico. La clasificación de Marsh-Oberhuber ha permitido estandarizar la información que puede aportar la histología y su incorporación en la práctica clínica es sumamente valiosa.

Clasificación de Marsh-Oberhuber	
•	Marsh 0: Mucosa normal y arquitectura vellositaria conservada
•	Marsh I "Infiltrativa": Mucosa normal y arquitectura vellositaria conservada. Aumento de linfocitos intraepiteliales
•	Marsh II "Hiperplástica": Similar a la anterior, pero con aumento de profundidad de criptas y aumento de división celular en ellas
•	Marsh III o Destructiva: <ul style="list-style-type: none"> <li>- IIIa. Atrofia parcial de vellosidades. Vellosidades acortadas y romas. Leve infiltración linfocítica. Criptas alargadas hiperplásticas</li> <li>- IIIb. Atrofia subtotal de vellosidades. Atrofia de vellosidades, pero aún reconocibles. Criptas alargadas con células epiteliales inmaduras. Células inflamatorias</li> <li>- IIIc. Atrofia vellositaria total. Pérdida completa de vellosidades. Criptas severamente hiperplásticas y con infiltrado inflamatorio</li> </ul>
•	Marsh IV "Hipoplástica": Atrofia total de vellosidades. Criptas de profundidad normal, pero hipoplástica. Linfocitos intraepiteliales en número normal

**Escala de Boston para preparación de colonoscopia<sup>19,20</sup>**

Escala validada para realizar una evaluación semicuantitativa de la presencia de deposiciones y visibilidad de la mucosa colónica en los tres segmentos del colon: derecho, transversal e izquierdo, posterior al lavado por el endoscopista. Con un mínimo de 0 (colon sin preparación) y un máximo de 9 (óptimo).

0 = Colon sin preparar. Segmentos de mucosa no evaluables por presencia de deposiciones sólidas que no se pueden lavar
1 = Se observa sólo algunas áreas de la mucosa del colon por presencia de deposiciones residuales o contenido líquido turbido
2 = Se logra visualizar la mucosa. Hay escasa cantidad de residuos fecales líquidos o fragmentos pequeños de deposiciones
3 = Mucosa de colon enteramente visualizada. Sin residuos fecales

**Colitis ulcerosa: índices de compromiso endoscópico<sup>21,22</sup>**

En la colitis ulcerosa el compromiso endoscópico puede ser clasificado según la extensión y la intensidad; esta es una herramienta útil tanto para el diagnóstico como para evaluar la respuesta a la terapia y pronóstico de la enfermedad.

**a) Clasificación de Montreal para la extensión de la colitis ulcerosa**

E1: Compromiso limitado al recto (proctitis)
E2: Compromiso colorrectal distal al ángulo esplénico (colitis izquierda)
E3: Compromiso colorrectal proximal al ángulo esplénico con pancolitis (colitis extensa)

**b) Score endoscópico de Mayo para colitis ulcerosa**

Grado 0 Inactividad	Mucosa sin lesiones o en fase inactiva
Grado 1 Leve	Leve eritema, disminución del patrón vascular, leve friabilidad
Grado 2 Moderada	Marcado eritema, ausencia de patrón vascular, friabilidad, erosiones o úlceras puntiformes
Grado 3 Severa	Sangrado espontáneo, ulceraciones > 5 mm



Mucosa normal en paciente con colitis ulcerosa. No se observa eritema ni atenuación del patrón vascular.



Mucosa con foco de eritema en paciente con colitis ulcerosa.



Eritema y focos de atenuación del patrón vascular.



Eritema, atenuación del patrón vascular y discreta friabilidad.



Mucosa con eritema difuso, erosiones y pérdida del patrón vascular.



Eritema, erosiones, exudado superficial y granularidad superficial de la mucosa.



Erosiones y pequeñas ulceraciones, exudado superficial.



Erosiones difusas, con sangrado superficial y eritema.



Erosiones y ulceraciones con sangrado espontáneo.

## Clasificación de la gravedad de las EII<sup>21,23,25</sup>

**Tabla 4. Clasificación de Montreal de la enfermedad de Crohn (EC)**

Edad al diagnóstico (A)		
<b>A1</b>	16 años o menos	
<b>A2</b>	17-40 años	
<b>A3</b>	> 40	
Localización (L)		
<b>L1</b>	Íleon terminal	L1 + L4 (íleon terminal + tracto digestivo alto)
<b>L2</b>	Colon	L2 + L4 (colon + tracto digestivo alto)
<b>L3</b>	Ileocólica	L3 + L4 (ileocólica + tracto digestivo alto)
<b>L4</b>	Tracto digestivo alto	
Patrón clínico (B)		
<b>B1</b>	No estenosante, no fistulizante, o inflamatorio	B1p (inflamatorio con afección perianal asociada)
<b>B2</b>	Estenosante	B2p (estenosante con afección perianal asociada)
<b>B3</b>	Fistulizante	B3p (fistulizante con afección perianal asociada)

**Tabla 5. Clasificación de Montreal de la colitis ulcerosa**

Extensión (E)	
<b>E1</b>	Proctitis ulcerosa: afección limitada al recto (el límite superior de la inflamación no supera la unión rectosigmoidea)
<b>E2</b>	Colitis izquierda (o colitis distal): afección limitada al colon izquierdo (el límite superior de la inflamación no supera el ángulo esplénico)
<b>E3</b>	Colitis extensa (pancolitis): afección que se extiende más allá del ángulo esplénico
Gravedad (S)	
<b>S0</b>	Colitis en remisión (Colitis silente): no hay síntomas de la enfermedad
<b>S1</b>	Colitis leve: cuatro o menos deposiciones al día con sangre, sin fiebre, leucocitosis, taquicardia, anemia ni aumento de la VHS (velocidad de sedimentación)
<b>S2</b>	Colitis moderada: criterios intermedios entre leve y grave, siempre con signos de afección sistémica leves
<b>S3</b>	Colitis grave: seis o más deposiciones diarias con sangre, fiebre, leucocitosis, taquicardia, anemia y aumento de la VHS, a menudo con signos de afección ("toxicidad") sistémica grave

**Tabla 6. Índice de Truelove-Witts modificado para la gravedad de la colitis ulcerosa**

Puntuación	3 puntos	2 puntos	1 punto
Número de deposiciones	> 6	4-6	< 4
Sangre en las deposiciones	++/+++	+	-
Hemoglobina g/l			
Hombre	< 10	10-14	> 14
Mujer	< 10	10-12	> 12
Albúmina (g/l)	< 30	30-32	> 32
Fiebre (°C)	> 38	37-38	< 37
Taquicardia	> 100	80-100	< 80
VHS	> 30	15-30	< 15
Leucocitos (x 1.000)	> 13	10-13	< 10
Potasio	< 3	3-3,8	> 3,8

Inactivo: < 11. Brote leve: 11-15. Brote moderado: 16-21. Brote grave: 22-27.

**Tabla 7. Índice de actividad de la Clínica Mayo para la gravedad de la colitis ulcerosa**

Variable	Puntuación
<b>1. Frecuencia defecatoria</b>	
Normal	0
1-2 dep/día más de lo habitual	1
3-4 dep/día más de lo habitual	2
> 4 dep/día más de lo habitual	3
<b>2. Sangrado rectal</b>	
Ninguno	0
Hilos hemáticos en menos de la mitad de las deposiciones	1
Sangrado visible en la mayoría de las deposiciones	2
Rectorragia sin heces	3
<b>3. Apariencia endoscópica de la mucosa</b>	
Normal	0
Enfermedad leve	1
Enfermedad moderada	2
Enfermedad grave	3
<b>4. Valoración médica</b>	
Normal	0
Leve	1
Moderado	2
Grave	3

Remisión: UCDAI < 2. Enfermedad grave: UCDAI > 9.

**Clasificación de la gravedad de la infección por *Clostridium difficile* (ICD)<sup>26,27</sup>**

La infección por *Clostridium difficile* abarca un amplio espectro clínico, que va desde una diarrea leve hasta una colitis fulminante con alto riesgo de muerte. Esta clasificación permite categorizar a los pacientes según su gravedad pudiendo decidir la terapia y conducta más adecuada según su gravedad.

Gravedad	Criterio	Tratamiento	Comentarios
Leve a moderada	Diarrea con síntomas que no correspondan al criterio severo o complicado	Metronidazol 500 mg cada 8 h vo por 10 días. Si no es posible tomar metronidazol, vancomicina 125 mg vo c/6 h por 10 días	Si no hay mejoría en 5 a 7 días, considerara cambiar a vancomicina a dosis habitual (vancomicina 125 mg c/6 h por 10 días)
Severa	Albúmina sérica < 3 g/dl más uno de los siguientes: GB $\geq$ 15.000 cel/mm <sup>3</sup> Sensibilidad abdominal	Vancomicina 125 mg vo c/6 h por 10 días	
Severa y complicada	Cualquiera de los siguientes atribuidos a ICD: Admisión en UCI por ICD Hipotensión con o sin requerimiento de vasopresores Fiebre $\geq$ 38,5 °C Íleo o distensión abdominal significativa Cambio en el estado mental GB $\geq$ 35.000 cel/mm <sup>3</sup> o $\leq$ 2.000 cel/mm <sup>3</sup> Lactato sérico > 2,2 mmol/L Falla orgánica (ventilación mecánica, insuficiencia renal, etc.)	Vancomicina 500 mg vo cada 6 h más metronidazol 500 mg ev. cada 8 h más vancomicina rectal (vancomicina 500 mg en 500 ml de suero fisiológico como enema) cada 6 h	Se sugiere evaluación quirúrgica
ICD recurrente	ICD recurrente dentro de las 8 semanas de completada la terapia	Repetir tratamiento con metronidazol o vancomicina	Considerar trasplante fecal, después de 3 recurrencias

GB: glóbulos blancos ev: endovenoso.



## Clasificación de deposiciones (Bristol)<sup>28</sup>

Hace varias décadas que Lewis y Heaton determinaron por primera vez que la forma de las heces depende del tiempo que pasan en el colon. Esta observación se ha normalizado en la Escala de Bristol y existen gráficos ilustrados disponibles para facilitar la entrega de información entre médico y paciente.

Bristol	
1	Trozos duros separados, como nueces, que pasan con dificultad
2	Como una salchicha compuesta de fragmentos
3	Con forma de morcilla con grietas en la superficie
4	Como una salchicha; o serpiente, lisa y blanda
5	Trozos de masa pastosa con bordes definidos, que son defecados fácilmente
6	Fragmentos blandos y esponjosos con bordes irregulares y consistencia pastosa
7	Acuosa, sin pedazos sólidos, totalmente líquida

## Clasificación de Roma IV para SII<sup>29</sup>

Los criterios de Roma permiten caracterizar, clasificar y categorizar los trastornos funcionales gastrointestinales, de esta manera determinar diferentes subtipos y así ofrecer distintas opciones terapéuticas.

**Criterios diagnósticos:** dolor abdominal recurrente (que es el síntoma predominante) al menos un día por semana en promedio, en los últimos 3 meses, asociado a 3 o más de los siguientes criterios:

Criterios diagnósticos de Roma IV del SII
1. Relacionado con la defecación
2. Asociado a cambios en la frecuencia de las deposiciones
3. Asociado a un cambio en el aspecto (forma) de las deposiciones

Clasificación del SII de acuerdo al patrón predominante de evacuaciones
1. SII con estreñimiento (SII-C) > 25% de las veces las evacuaciones tiene heces con forma tipo 1 o 2 de Bristol, y menos de una cuarta parte de las heces con forma 6 o 7
2. SII con diarrea (SII-D) > 25% de las veces las evacuaciones tiene heces con forma tipo 6 o 7 de Bristol, y menos de una cuarta parte de las heces con forma 1 o 2
3. SII mixto (SII-M) > 25% de las evacuaciones con heces con forma 1 o 2 de Bristol, y más de una cuarta parte con forma 6 o 7
4. SII inclasificable, paciente que cumple criterios de SII, pero que no coincide con ninguno de los tres subtipos descritos

### Clasificación de Child-Pugh<sup>30</sup>

Es usado ampliamente para evaluar el riesgo de mortalidad en pacientes con cirrosis. La clasificación se correlaciona con la sobrevida a 1 y 2 años: Clase A 100 y 85%, Clase B 80 y 60%, Clase C 45 y 35%. Tiene como limitaciones el uso de parámetros subjetivos (encefalopatía y ascitis) y por tener un “techo” y “piso” (ya que se le otorga el mismo puntaje por ej. a un paciente con bilirrubina de 4 mg/dl que a otro con 30 mg/dl).

Parámetro	1 Punto	2 Puntos	3 Puntos
Ascitis	Ausente	Leve	Moderada
Bilirrubina (mg/dl)	< 2	2-3	> 3
Albúmina (g/dl)	> 3,5	2,8 a 3,5	< 2,8
INR	< 1,7	1,7-2,3	> 2,3
Encefalopatía	Ausente	Grado 1 a 2	Grado 3 a 4

Child A (5 a 6 puntos): enfermedad bien compensada; Child B (7-9 puntos): compromiso significativo funcional; Child C (10 a 15 puntos): enfermedad descompensada.

### Clasificación de MELD<sup>31</sup>

MELD es un score prospectivo que evalúa la severidad de la enfermedad hepática crónica y predice la sobrevida a tres meses. El rango de este score es 6 a 40. La aplicabilidad del MELD en pacientes con cirrosis, incluye criterio para indicación de trasplante hepático, pronóstico y tratamiento de hemorragia por várices, hepatitis alcohólica, resección quirúrgica de hepatocarcinoma, hepatitis fulminante y es un buen predictor de mortalidad quirúrgica. Actualmente se ha validado el uso de MELD-Na para la priorización en la lista de trasplante.

MELD tabla: fórmula de escala de MELD, modificaciones de la UNOS al score y sitios web para calcular puntuación
Score = 9,57 Ln(Creat) + 3,78 Ln(Bili) + 11,2 Ln(INR) + 6,43
Modificaciones de la UNOS (United Network for Organ Sharing):
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Cualquier valor de creatinina o INR inferior a 1 se fijará en 1 para evitar resultados con puntajes menores a 0</li> <li>2. El valor máximo de creatinina se fijó en 4 mg/dL, si el paciente tiene un valor superior a éste sólo se debe ingresar 4</li> <li>3. Los pacientes que se dializaron 2 o más veces durante la última semana se les asignará valor de creatinina igual a 4 mg/dL</li> </ol>
Sitios Web para calcular puntuación: <a href="http://www.mayoclinic.org/gi-rst/mayomodel5.htm">www.mayoclinic.org/gi-rst/mayomodel5.htm</a> <a href="http://www.hepatitis.cl/meld.htm">www.hepatitis.cl/meld.htm</a> - <a href="http://www.higadograso.cl/calculadora-meld.htm">http://www.higadograso.cl/calculadora-meld.htm</a>

### Índice discriminador de Maddrey para hepatitis alcohólica<sup>32</sup>

Utilizado para definir los pacientes con hepatitis alcohólica grave que se benefician con el tratamiento con corticoides (ID > 32), a diferencia de los pacientes con ID < 32 que tienen una baja mortalidad.

$$\text{ID} = (4,6 \times [\text{Tiempo Protrombina (seg)} - \text{Control Tiempo Protrombina (seg)}]) + (\text{Bilirrubina Total})$$

### Modelo De Lille<sup>33</sup>

Evalúa la sobrevida de pacientes con hepatitis alcohólica (HA). Se estableció un cutoff de 0,45. Utilizado para definir la continuidad del tratamiento con corticoides en pacientes con HA grave. Se demostró que pacientes con score  $\geq 0,45$  a 7 días de tratamiento con corticoides, éste no representaba ninguna ventaja en la sobrevida comparado con placebo, por lo que se debería suspender. Fácil de utilizar, con parámetros de laboratorio de rutina al ingreso y al 7º día de tratamiento; el cálculo se realiza sólo online [www.lillemodel.com](http://www.lillemodel.com) (programa diseñado para esto).

### Criterios simplificados para el diagnóstico de hepatitis autoinmune (HAI)<sup>34</sup>

Parámetro	Discriminador	Puntaje
ANA o ASMA +	$\geq 1:40$	+1
ANA o ASMA +	$\geq 1:80$ o	+2
LKM +	$\geq 1:40$ o	+2
SLA	Positivo	+2
Nivel IgG + 2	> Límite máximo normal > 1,1 x sobre el máximo normal	+1 2
Histología hepática	Compatible con HAI Típica de HAI	+1 +2
Ausencia de hepatitis viral	No Sí	0 +2

ANA: anticuerpos anti nucleares. ASMA: anticuerpos anti músculo liso. LKM: anticuerpo santiliver/kidney microsomes. SLA: anticuerpo anti soluble liverantigen.  $\geq 6$  ptos HAI Probable.  $\geq 7$  ptos: HAI Definitiva.

Este *score* simplifica los anteriores, reduciendo sólo a cuatro los parámetros, con una especificidad de 97% para HAI probable y 99% para HAI definitiva; y sensibilidad de 88% para probable HAI y 81% para HAI definitiva. Es más fácil de calcular, sin embargo, en la falla hepática fulminante tiene menor sensibilidad que los criterios previos.

## Críterios De Kings College para trasplante en insuficiencia hepática fulminante<sup>35</sup>

<b>Insuficiencia hepática por acetaminofeno</b>
PH < 7,3 (independiente del grado de encefalopatía)
<b>O</b>
Encefalopatía Grado III o IV y
Protrombina > 100 seg y
Creatinina > 3,4 mg/dl

<b>Todas las otras causas de Insuficiencia hepática fulminante (IHF)</b>
Protrombina > 100 seg (independiente del grado de encefalopatía)
<b>O</b>
Tres de los siguientes criterios (independiente del grado de encefalopatía)
1. Edad < de 10 años o > de 40 años
2. Etiología: hepatitis viral no A, no B; hepatitis por halotano, reacción idiosincrática a drogas
3. Duración de la ictericia antes del inicio de la encefalopatía > de 7 días
4. Tiempo de protrombina > de 50 seg

Actualmente usado para evaluar la necesidad de trasplante en un paciente con IHF. Es fácil de calcular y de interpretar.

## BISAP SCORE (Bedside Index for Severity in Acute Pancreatitis)<sup>36</sup>

1.	Nitrógeno ureico > 25 mg/dl	(1 punto)
2.	Alteración de conciencia con Glasgow (escala de coma) < 15	(1 punto)
3.	Evidencia de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica	(1 punto)
4.	Edad > 60 años	(1 punto)
5.	Imágenes que muestren derrame pleural	(1 punto)

Puntaje: 0 a 2 puntos baja mortalidad (2%); 3-5 puntos alta mortalidad (> 15%).

Parámetros medidos dentro de las 24 h de ingreso. Tiene la ventaja de ser calculado fácilmente en la cabecera del paciente, con resultados comparables a los scores previamente utilizados. Un puntaje mayor o igual a 3 se correlaciona con el desarrollo de complicaciones locales y falla orgánica; por otra parte, tiene un alto valor predictivo negativo (98,3%) lo que permitiría evitar la hospitalización de pacientes con BISAP 0 y 1 en unidades de mayor complejidad.

**Índice de severidad por TAC para pancreatitis aguda (score de Balthazar)<sup>37,38</sup>**

Grado	Características	Puntaje
A	Páncreas normal	0
B	Aumento focal o difuso del páncreas, contorno irregular, realce no homogéneo con inflamación peripancreática	1
C	Inflamación peripancreática con anomalías pancreáticas	2
D	Colecciones líquidas intra o extrapancreáticas	3
E	Dos o más colecciones de gas en retroperitoneo o páncreas	4

Porcentaje de necrosis	Puntaje
0	0
< 33%	2
33-50%	4
≥ 50%	6

Score de 0-10, si es > de 6 predictor de alta morbilidad y mortalidad.



Balthazar A.



Balthazar B.



Balthazar C.



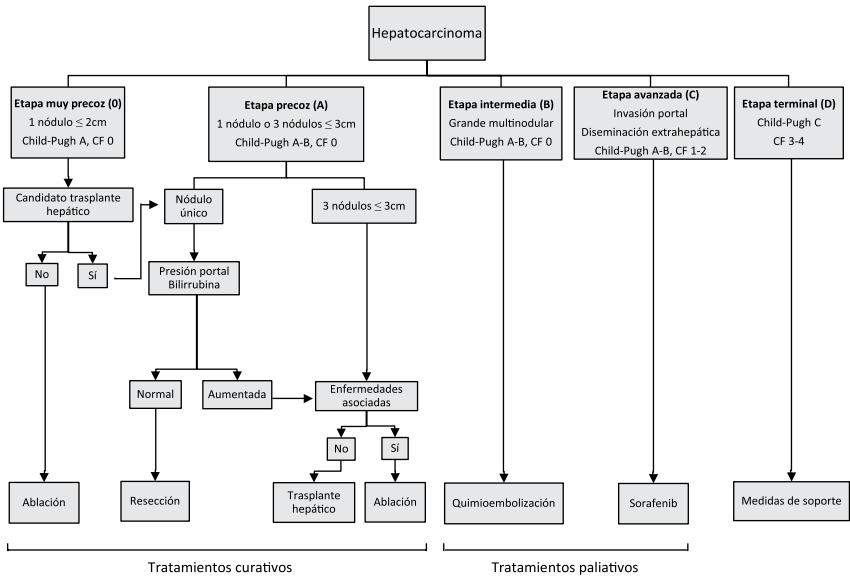
Balthazar D.



Balthazar E.

## Clasificación Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) de carcinoma hepatocelular<sup>39,40</sup>

Esta clasificación incluye factores tumorales, función hepática basal y funcionalidad del paciente para clasificarlo en las distintas etapas de la enfermedad, las cuales se relacionan con la sobrevida del paciente, determinando así cual es la conducta terapéutica más apropiada.



## Referencias

1. Lundell L, Dent J, Bennett J, et al. Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification. *Gut* 1999; 45: 172-80.
2. Calderón P, Andresen M, Latorre G, Espino A. ¿Cómo evaluar endoscópicamente un esófago de Barrett? Criterios de Praga, C&M, Paris y BIN. *Gastroenterol latinoam* 2016; 27: 181-6.
3. Zargar S, Kochhar R, Mehta S, Mehta S. The role of fiberoptic endoscopy in the management of corrosive ingestion and modified endoscopic classification of burns. *Gastrointest Endosc* 1991;37:165-9.
4. Araya R. Clasificación de Hill. *Gastroenterol latinoam* 2012; 23: 35-6.
5. de Franchis R, Pascal J, Ancona E, et al. Definitions, methodology and therapeutic strategies

- in portal hypertension. A Consensus Development Workshop, Baveno, Lake Maggiore, Italy, April 5 and 6, 1990. *J Hepatol* 1992; 15: 256-61.
6. Sarin S, Kumar A. Gastric varices: profile, classification, and management. *Am J Gastroenterol* 1989; 84: 1244-9.
  7. Riquelme A. Limpieza gástrica para optimizar la exploración de la mucosa en endoscopia digestiva alta. *Gastroenterol latinoam* 2015; 26: 165-8.
  8. Cortés P. Clasificación de Forrest. *Gastroenterol latinoam* 2010; 21: 59-62.
  9. Forrest J, Finlayson N, Shearman D. Endoscopy in gastrointestinal bleeding. *Lancet* 1974; 2 (7877): 394-7.
  10. Rockall T, Logan R, Devlin H, Northfield T. Risk assessment after acute upper gastrointestinal haemorrhage. *Gut* 1996; 38: 316-21.
  11. Blatchford O, Murray W, Blatchford M. A risk score to predict need for treatment for upper-gastrointestinal haemorrhage. *Lancet* 2000; 356: 1318-21.
  12. Ruge M, Genta R; OLGA Group. Staging gastritis: an international proposal. *Gastroenterology* 2005; 129: 1807-8.
  13. Capelle L, de Vries A, Haringsma J, et al. The staging of gastritis with the OLGA system by using intestinal metaplasia as an accurate alternative for atrophic gastritis. *Gastrointest Endosc* 2010; 71: 1150-8.
  14. Rollán A. OLGA System ("Operative Link for Gastritis Assessment"). *Gastroenterol latinoam* 2012; 23: 107-9.
  15. The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach, and colon: November 30 to December 1, 2002. *Gastrointest Endosc* 2003; 58 (6 Suppl): S3-43.
  16. Yagi K, Nakamura A, Sekine A. Comparison between magnifying endoscopy and histological, culture and urease test findings from the gastric mucosa of the corpus. *Endoscopy* 2002; 34: 376-81.
  17. Cortés P, Rollán A. Clasificación AB de Yagui para gastropatía crónica. *Gastroenterol latinoam* 2015; 26: 114-8.
  18. Pisano R, Weitz JC. Clasificación de Marsh. *Gastroenterol latinoam* 2011; 22: 268-70.
  19. Lai E, Calderwood A, Doros G, et al. The Boston bowel preparation scale: a valid and reliable instrument for colonoscopy-oriented research. *Gastrointest Endosc* 2009; 69: 620-5.
  20. Méndez L, Espino A, Benítez C. Escala de preparación intestinal de Boston: evaluación de la calidad de la preparación para la colonoscopia. Lo bueno y breve es dos veces bueno. *Gastroenterol latinoam* 2011; 22: 332-3.
  21. Silverberg M, Satsangi J, Ahmad T, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol* 2005; 19 (Suppl A): 5A-36A.
  22. Navarro A. Colitis ulcerosa: índices de compromiso endoscópico. *Gastroenterol latinoam* 2012; 23: 167-9.
  23. Monroy H, Ibáñez P. Clasificación de la gravedad de la enfermedad inflamatoria intestinal. *Gastroenterol latinoam* 2013; 24: 85-90.
  24. Truelove S, Witts L. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *Br Med J* 1955; 2 (4947): 1041-8.

25. Rutgeerts P, Sandborn W, Feagan B, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005; 353: 2462-76.
26. Hernández C. Clasificación de gravedad en infección por *Clostridium difficile*. *Gastroenterol latinoam* 2013; 24: 214-7.
27. Surawicz C, Brandt L, Binion D, et al. Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of *Clostridium difficile* infections. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 478-98.
28. Lewis S, Heaton K. Stool form scale as a useful guide to intestinal transit time. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32: 920-4.
29. Lacy B, Mearin F, Chang L, et al. Bowel disorders. *Gastroenterology* 2016; 150: 1393-407.
30. Pugh R, Murray-Lyon I, Dawson J, et al. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973; 60 (8): 646-9.
31. Kamath P, Wiesner R, Malinchoc M, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 2001; 33: 464-70.
32. Maddrey W, Boitnott J, Bedine M, et al. Corticosteroid therapy of alcoholic hepatitis. *Gastroenterology* 1978; 75: 193-9.
33. Louvet A, Naveau S, Abdelnour M, et al. The Lille model: a new tool for therapeutic strategy in patients with severe alcoholic hepatitis treated with steroids. *Hepatology* 2007; 45: 1348-54.
34. Hennes E, Zeniya M, Czaja A, et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2008; 48: 169-76.
35. O'Grady J, Alexander G, Hayllar K, Williams R. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology* 1989; 97: 439-45.
36. Wu B, Johannes R, Sun X, et al. The early prediction of mortality in acute pancreatitis: a large population-based study. *Gut* 2008; 57: 1698-703.
37. Balthazar E, Robinson D, Megibow A, Ranson J. Acute pancreatitis: value of CT in establishing prognosis. *Radiology* 1990; 174: 331-6.
38. Mancilla C, Sanhueza A. Clasificación de Balthazar-Ranson. *Gastroenterol latinoam* 2010; 21: 415-7.
39. Llovet J, Brú C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis* 1999; 19: 329-38.
40. Díaz L, Barrera F. Clasificación *Barcelona Clinic Liver Cancer* (BCLC) de carcinoma hepatocelular. *Gastroenterol latinoam* 2015; 26: 63-8.